

QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS: IMPORTÂNCIA, INTERDISCIPLINARIDADE, DIFICULDADES E PERSPECTIVAS. A PEREGRINAÇÃO DE UM PACATUBANO*

Raimundo Braz-Filho

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química - Cx. P. 74541
23851-970 - Seropédica - Itaguaí - RJ

Recebido em 30/5/94

1. QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS: IMPORTÂNCIA, INTERDISCIPLINARIDADE, DIFICULDADES E PERSPECTIVAS

INTRODUÇÃO

O isolamento e estudo de substâncias naturais têm sido uma preocupação central das ciências químicas e biológicas por mais de 200 anos. O *Dictionary of Natural Products* descreve dados químicos, estruturais e bibliográficos para 100.000 produtos naturais e substâncias relacionadas¹.

A vida dos organismos vivos - nascimento, crescimento, reprodução, envelhecimento, doenças e morte - depende de transformações químicas executadas pelos seus metabolismos primário e secundário.

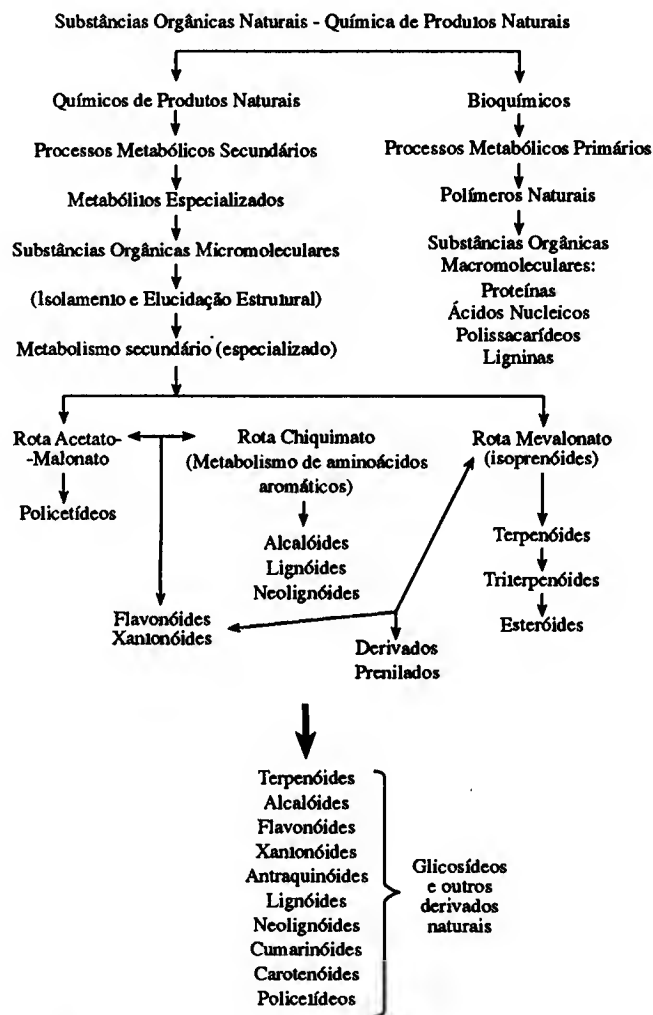
A bioquímica investiga a química de produtos naturais do metabolismo primário, que produz substâncias amplamente distribuídas nos seres vivos: aminoácidos, lipídios, carboidratos e macromoléculas (proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos).

A química de produtos naturais do metabolismo secundário (especializado) é estudada por químicos orgânicos, frequentemente reconhecidos como químicos de produtos naturais. As substâncias biofabricadas pelo metabolismo secundário são mais características de grupos taxonômicos, tais como família e gênero.

O Esquema 1 resume uma tentativa de definição das atividades desenvolvidas pelos bioquímicos e químicos de produtos naturais (químicos orgânicos) com base nos metabolismos primário e secundário e nas rotas principais de bioformação dos metabólitos secundários. Obviamente, os polímeros naturais e seus monômeros também são produtos naturais, mas são comumente investigados pelos bioquímicos (metabolismo primário).

A humanidade precisa continuar explorando racionalmente o repertório químico oferecido pelos organismos vivos, aprendendo, copiando e imitando a natureza pela potencialidade e diversidade estrutural oferecidas pelos laboratórios químicos celulares. A aprendizagem do dinamismo químico adotado pelos organismos da flora e da fauna servirá inquestionavelmente para o avanço científico das nações, além de proporcionar contribuição para a proteção e sobrevivência da vida e para compreensão e conservação das condições ambientais no planeta Terra. Todas as gerações conheceram a utilidade das plantas para curar doenças, conservar a saúde e promover bem-estar.

A importância da química na sociedade civilizada não é bem compreendida por políticos, empresários e dirigentes de



Esquema 1. Substâncias orgânicas naturais micro- e macromoleculares.

órgãos de fomento e tornou-se pouco apreciada pelo público em geral. A palavra "química" tem sido associada a lucros fáceis por uns e a venenos, poluição e acidentes industriais, por outros. A cobertura dos meios de comunicação muitas vezes prioriza o sensacionalismo, exagera os riscos e ignora os benefícios gerados pelas atividades dos químicos. Os remédios, fertilizantes, combustíveis, fibras, plásticos, detergentes, perfumes e cosméticos representam exemplos da contribuição da química para a melhoria da qualidade de vida desfrutada principalmente pelas camadas sociais favorecidas dos países desenvolvidos. A química é uma ciência

*Conferência proferida na 17ª Reunião Anual da SBQ, Caxambu, Maio/94.

fundamental para o desenvolvimento da sociedade, assumindo características nítidas de transdisciplinaridade e tem participação central nas disciplinas científicas. A biologia e a física passam pela química.

Estima-se que 80% da população dos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento são quase completamente dependentes da medicina caseira utilizando plantas para suas necessidades primárias de saúde². A química de produtos naturais deve continuar contribuindo nos processos de investigação das plantas usadas tradicionalmente.

IMPORTÂNCIA

A medicina alopática utiliza universalmente 119 drogas, com estruturas definidas, que são extraídas de cerca de 90 espécies de plantas superiores². A existência de cerca de 250.000 espécies de plantas superiores permite deduzir que muitas substâncias com atividade medicinal podem ser isoladas destes organismos vegetais e caracterizadas estruturalmente. O potencial químico dos organismos vivos estimula o interesse das indústrias farmacêuticas como fonte de fármacos [e.g. taxol (1), efedrina (2)], agroquímicas pelo fornecimento de fungicidas e inseticidas naturais [e.g. rotenona (3)], alimentícias para a obtenção de substâncias naturais usadas para sabor [e.g. mentol (4), ácido benzóico (5)] e cor dos alimentos e cosméticos pela necessidade de perfumes naturais [e.g. cânfora (6), cumarina (7), linalol (8)]¹.

Para demonstração adicional da importância da química de produtos naturais traduziu-se alguns títulos de publicação em livros em periódicos:

(a) *Novos produtos naturais e drogas de plantas com atividades farmacológica, biológica e terapêutica*³; (b) *Compostos bioativos de planta*²; (c) *Flavonóides vegetais em biologia e medicina: bioquímica, farmacologia e relação estrutura-atividade*⁴; (d) *Compostos voláteis bioativos de plantas*⁵; (e) *Agentes medicinais humanos de plantas*⁶; (f) *Bioreguladores de praga de ocorrência natural*⁷; (g) *Produtos naturais biologicamente ativos: Uso potencial em agricultura*⁸; (h) *Inseticidas de planta*⁹; (i) *Medicina popular: A arte e a ciência*¹⁰; (j) *Toxinas marinhas: Origem, estrutura e farmacologia molecular*¹¹; (k) *Dicionário fitoquímico: Um manual de compostos bioativos de planta*¹²; (l) *Produtos naturais e plantas como drogas protetoras do fígado*¹³; (m) *Utilização potencial de extrativos de madeiras de planta*¹⁴; (n) *Produtos naturais de planta: Fonte de materiais industriais e medicinais*¹⁵; (o) *Flavonóides como agentes anti-inflamatórios*¹⁶.

Os títulos destas publicações, escolhidas entre tantas outras, são suficientemente claros e informativos, dispensando comentários adicionais para atender os objetivos deste trabalho.

A Professora Norma Saraiva Siqueira (Farmacognosia -

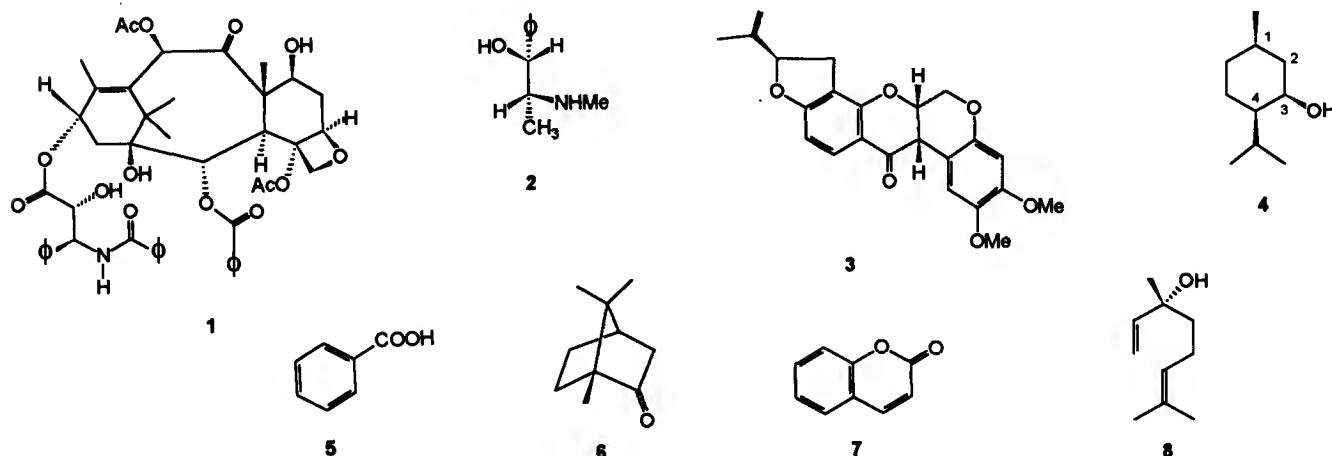
Universidade Federal do Rio Grande do Sul) declarou (*Jornal de Ciência Hoje*, 27 de julho de 1990): "O Brasil possui de 40 a 200 mil espécies vegetais, um terço das existentes no Planeta. Cerca de 10 mil delas são medicinais. A China tem 27 mil espécies vegetais, com 5 mil medicinais (20%), e a Índia, 18 mil, com 2,5 mil medicinais (14%). Temos, portanto, uma das floras mais ricas do mundo em matérias-primas para fitofármacos. Somos, no entanto, grandes importadores de plantas e matérias-primas vegetais".

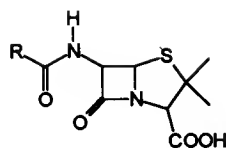
Esta declaração serve como advertência para os profissionais da área e autoridades governamentais.

O processo evolutivo da humanidade ainda não conseguiu apagar da memória das gerações a utilidade de plantas medicinais. A **medicina popular**, consagrada pelo uso e costumes, continua resistindo às pressões dos produtos das poderosas indústrias químicas farmacêuticas, principalmente empresas multinacionais que eliminam ou asfixiam as indústrias nacionais e submetem a população a preços exorbitantes diante da passividade das autoridades governamentais. A resistência popular predomina nas localidades mais distantes dos centros urbanos, onde o progresso da ciência e da tecnologia ainda não alcançou a intensa penetração verificada nas grandes cidades dos países desenvolvidos e dos periféricos.

Das inúmeras espécies vegetais nativas no Brasil, muitas são usadas principalmente como fontes de material para construções e carpintarias, para fabricação de carvão e celulose e para extração de componentes químicos com valor comercial para atender demanda internacional. Assim, permanecemos assistindo a um processo de **devastação** desordenado e indiscriminado, sem adotar posição compatível com a preservação racional da maior reserva florestal do mundo. O extermínio de espécies vegetais prejudica o equilíbrio ambiental e elimina um poderoso laboratório vivo de produtos químicos, muitos deles úteis para a manutenção do sistema ecológico e para curar doenças e salvar vidas.

Alexander Fleming (1881-1955, Prêmio Nobel de Medicina em 1945) bacteriólogo escocês, observou, em 1929, as propriedades antibióticas associadas com o fungo *Penicillium notatum*, bioprodutor de diferentes tipos de penicilina (e.g. 9-13) dependendo do meio de cultura utilizado¹⁷. Durante a 2ª guerra mundial, 22 grupos de pesquisadores nos Estados Unidos e 70 na Inglaterra dedicaram-se ao isolamento e caracterização da **penicilina natural** (10)¹⁸. Os trabalhos desenvolvidos nos métodos de produção e isolamento, determinação estrutural e síntese de penicilinas proporcionaram um dos importantes acontecimentos científicos, que permitiram salvar muitas vidas humanas da ação de bactérias responsáveis por doenças. A descoberta da substância natural permitiu o surgimento de outros produtos derivados importantes para o combate de doenças.





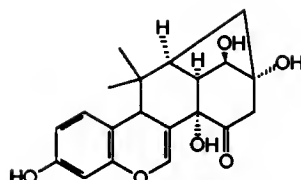
9 R = CH₂CH=CHCH₂CH₃ (Penicilina F)

10 R = CH₂C₆H₅ (Penicilina G)

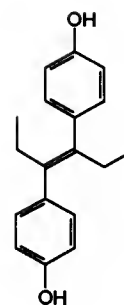
11 R = (CH₂)₆CH₃ (Penicilina K)

12 R = CH₂C₆H₄OH-*p* (Penicilina X)

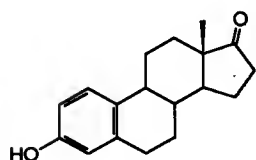
13 R = CH₂OC₆H₅ (Penicilina Y)



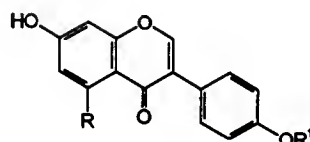
14



15

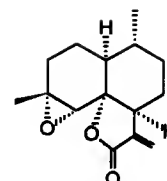


16



17 R = H, R' = Me

18 R = OH, R' = H



19

A substância natural **miroestrol** (14), isolada de *Pueraria mirifica*, família Leguminosae, revelou-se três vezes mais eficaz como abortivo do que o dietilestilbestrol [15, produto sintético usado na medicina como substituinte da estrona (16) devido a sua maior atividade]¹⁹.

A presença das **isoflavonas** formononetina (17) e genisteína (18) na espécie vegetal *Trifolium subterraneum* reduz drasticamente a capacidade reprodutiva (a menos de 10%) de ovelhas²⁰. Esta informação científica assumiu importância para o desenvolvimento da pecuária australiana, com reflexo na capacidade produtiva para a alimentação humana.

A arteanuína B (19) e a artemisinina (20) foram isoladas de *Artemisia annua*, família Asteraceae, uma planta medicinal chinesa com potente atividade **anti-malárica** devido à presença de 20. A preparação de derivados da artemisinina (20) permitiu a obtenção de produtos 8 a 10 vezes mais potentes. Várias sínteses totais de artemisinina (20) encontram-se registradas na literatura mas o preço da droga sintética apresentou-se inviável economicamente²¹. A descoberta desta substância permitiu o tratamento de dezenas de milhões de pacientes de malária na República Popular da China.

A N-(4'-bromofenil)-2,2-difenilacetanilida (21), isolada do extrato clorofórmico de *Arunda domax*, família Gramineae, inibe a atividade (80% com 5 mg) alimentar do "bicudo" do algodão²². A atividade **agroquímica** de 21 oferece oportunidade para melhorar a produtividade de algodão. Esta substância relativamente simples foi sintetizada^{23,24} antes do isolamento de uma fonte natural²². Publicações anteriores registraram outros metabólitos secundários isolados da mesma

espécie, motivadas provavelmente pelas diversas utilizações de *Arunda domax*, destacando-se o uso do decocto na medicina popular como emoliente (abrandar a inflamação) e diurético, para estimular menstruação e reduzir secreção de leite²².

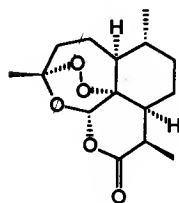
A casca de raízes de *Erythrina abyssinica*, família Leguminosae, é amplamente usada no leste da África em vários remédios populares para tratamento de doenças, tais como **malária** e **sífilis**. A investigação química desta espécie permitiu o isolamento de quatro pterocarpanos (22-25), cinco flavanonas (26-30) e uma chalcona (31), que revelaram individualmente moderada ação anti-microbiana, mas a quantidade (cerca de 1% do material seco) dos flavonóides ativos (22-25, 27, 28, 30 e 31) pode assumir importante ação de defesa da planta contra o ataque de microorganismos do solo²⁵.

Em 1982, um grupo de químicos japoneses e norte-americanos identificou no **remédio popular brasileiro** "Específico Pessoa" dois pterocarpanos prenilhados (32 e 33) com atividade contra veneno de cobra.

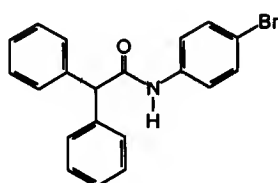
A arteriosclerose e **doenças do coração** podem ser estimuladas por alimentação rica em gordura (34) e colesterol (35), necessário para formação de células e vários hormônios.

Desde 1950, a mortalidade por doenças cardiovasculares foi reduzida em 40% pela substituição do consumo de gordura por óleos (36) vegetais. No entanto, os esquimós do Alasca (Estados Unidos) utilizam alimentação rica em gordura e como consequência apresentam taxa alta de colesterol, mas experimentam baixo índice de arteriosclerose e doenças do coração.

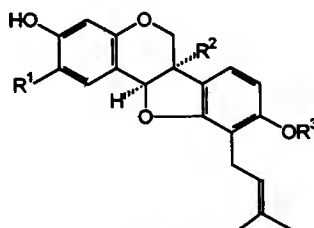
O óleo utilizado pelos esquimós é obtido de peixes e ma-



20



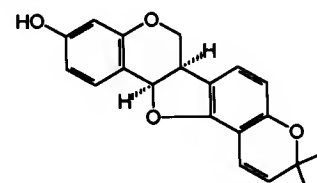
21



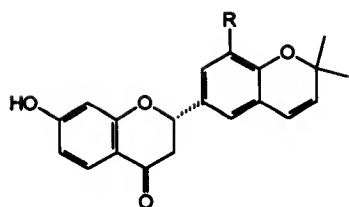
22 R¹ = H, R² = OH, R³ = Me

23 R¹ = CH₂CH = CMe₂, R² = R³ = H

24 R¹ = R² = R³ = H

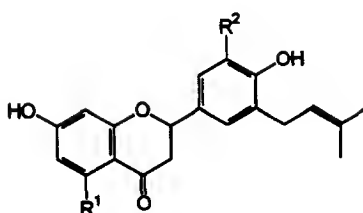


25



26 R = H

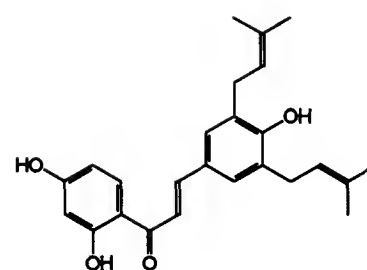
27 R = CH₂CH=CHMe₂



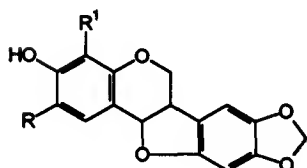
28 R¹ = R² = H

29 R¹ = H, R² = CH₂CH=CHMe₂

30 R¹ = OH, R² = CH₂CH=CHMe₂

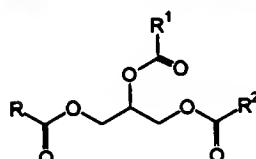


31



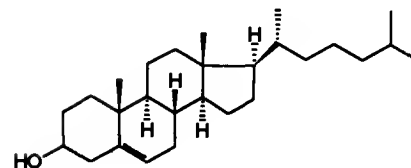
32 R = H, R¹ = CH₂CH=C(Me)CH₂OH (*trans*)

33 R = CH₂CH₂CH(Me)CH₂OH, R¹ = H



34 R, R¹, R² = Alquílas predominam

36 R, R¹, R² = Alquerilas predominam



35

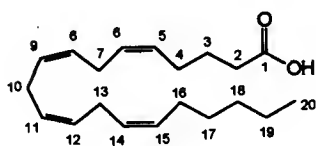
míferos marinhos, que apresenta composição química diferente quando comparada com a de óleos vegetais e de animais terrestres. A diferença de composição química restringe-se essencialmente à posição de ligação dupla em relação ao grupo metila terminal da unidade carboxílica alifática: (a) óleos de peixe contêm altas concentrações dos ácidos linolênico = ácido 9,12,15-octadecatrienóico (18: 3n-3), 5,8,11,14,17-eicosapentaenóico = EPA (20: 5n-3) e 4,7,10,13,16,19-docosaexaenóico = DHA (22: 6n-3), que são classificados como da família ω-3 ou n-3 (A: Bn-C, A= número de átomos de carbono, B= número de ligações duplas e C= posição da primeira ligação dupla partindo-se do grupo metila); (b) óleos vegetais frequentemente utilizados apresentam componentes da família n-6, e.g. o ácido 9,12-octadecadienóico (ácido linoléico, 18:2n-6).

Os ácidos da família n-3 são bioproduzidos pelo plâncton [comunidade de pequenos animais (zooplâncton) e vegetais (fitoplâncton) que vivem em suspensão nas águas doces, salobras e marinhas] e por plantas marinhas (e.g. algas). Os peixes

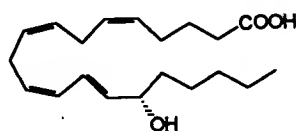
e animais marinhos alimentam-se destes organismos e acumulam os ácidos mencionados nos seus tecidos gordurosos.

Resultados de pesquisa revelaram que o EPA inibe a formação de eicosanóides tromboxânicos (e.g. 41) pelas plaquetas do sangue, evitando a produção de coágulos e reduzindo a possibilidade de ataque cardíaco²⁶. O ácido araquidônico (37, 20: 4n-6) é o precursor natural nas células de mamíferos para a bioprodução de vários eicosanóides: ácidos eicosatetraenóicos (e.g. 38), leucotrienos (e.g. 39), prostaglandinas (e.g. 40), tromboxanos (e.g. 41), prostaciclina (e.g. 42) e ácido (12S)-12-hidroxi-5,8,10-heptadecatrienóico (43). A prostaglandina G₂=PGG₂ (37), produto de reação do ácido araquidônico (37) com O₂ na presença da enzima ciclo-oxigenase, é o biointermediário precursor de tromboxanos²⁷.

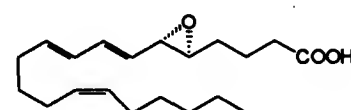
O ácido acetilsalicílico (44, aspirina, isolada de *Salix alba* e outras plantas) bloqueia a ação da enzima ciclo-oxigenase²⁸ e, consequentemente, controla a bioprodução (nas células cerebrais reguladoras de temperatura) de prostaglandinas, indutores poderosos de inflamação e febre, e de tromboxanos



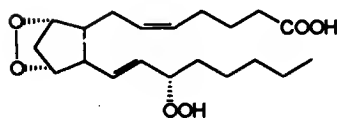
37



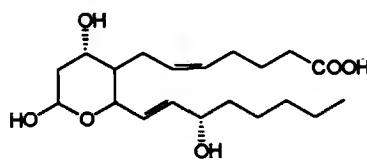
38



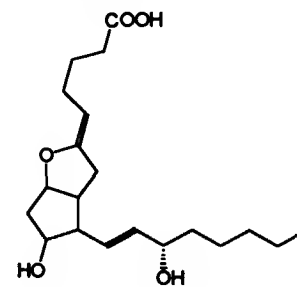
39



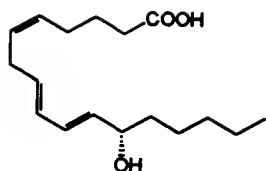
40



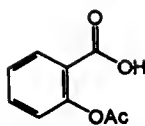
41



42



43



44

(redução de doenças de coração) pela ausência de precursor biogenético. Os eicosanóides contribuem para o aumento da pressão do sangue e estimulam a fixação de plaquetas com a formação de coágulos. A alta pressão e os coágulos sanguíneos promovem as doenças do coração²⁶.

Há algumas centenas de anos, em algumas regiões da África, as mulheres grávidas que estivessem com o parto atrasado bebiam o esperma do marido, e isso desencadeava o trabalho de parto. Hoje, sabe-se que esperma é rico em uma prostaglandina e por isto tem a propriedade de estimular a contração uterina.

O colesterol (35) é sintetizado de acetilcoenzima A (AcSCoA) pelas células animais e forma parte de todas as membranas celulares. Células especializadas do fígado, das glândulas adrenais e dos ovários também utilizam o colesterol como matéria prima para a biossíntese de ácidos biliares, hormônios esteroidais e vitamina D. O fígado responde pelo controle do colesterol (35) no corpo porque sintetiza 90% das 3 a 5 g desta substância produzido pelo organismo a cada dia. Os lipídios (gorduras e óleos) constituem parte da estrutura biológica das membranas e funcionam como armazém de energia para as células, além de material de partida para a bioprodução de prostaglandinas, hormônios, vitaminas e ácidos biliares²⁶.

Em 1979, dois novos quassinóides glicosídicos (45 e 46) com potente atividade anti-leucêmica foram isolados de *Brucea javanica*, família Simaroubaceae. Esta planta é conhecida na flora medicinal chinesa pela utilização popular no tratamento de amebíase humana e de câncer²⁰. A prática popular recebeu apoio científico através dessa investigação química, que não incluiu investigações adicionais para avaliação de efeitos colaterais prejudiciais à saúde humana. Este exemplo serve também para destacar a importante contribuição da medicina popular na orientação de pesquisas nas áreas de química de produtos naturais e de farmacologia.

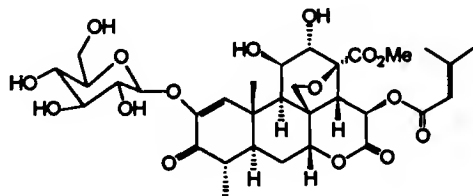
A comunicação química entre os seres vivos representa atualmente um campo de atividade empolgante, de grande

importância científica e de enorme interesse prático para a convivência de todos os organismos vivos. Substâncias alelopáticas (e.g.: cânfora (6), psoraleno (47), florizina (48)), que participam da guerra química entre os organismos vivos (planta-planta, animal-animal e planta-animal), podem ser isoladas de plantas, micróbios e solos³⁰.

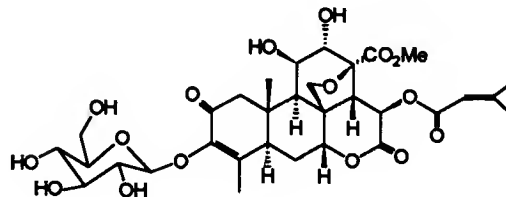
O artigo de Renato C. Pereira, intitulado o "Arsenal Químico das Algas"³¹, contém as seguintes informações: (a) "Hoje são conhecidas cerca de 12 mil metabólitos secundários, incluindo terpenóides, alcalóides, acetogeninas e aromáticos, (que são empregados pelas algas) para intoxicar ou dissuadir insetos e mamíferos herbívoros de sua ação predadora. Muitas dessas interações inseto-planta acarretam nítidos reflexos evolucionários, responsáveis pelas diferentes reações que algumas plantas apresentam diante de seus respectivos predadores. Em última análise, essas relações tróficas, mediadas por processos químicos, resultaram no estabelecimento de cadeias alimentares específicas"; (b) "Nas algas pardas (Feofíceas), substâncias como hidrocarbonetos voláteis (baixos pesos moleculares), terpenóides (diterpenos e sesquiterpenos) e florotâninos (polifenóis) são utilizados como defesa contra herbívoros. Os hidrocarbonetos, entretanto, eram conhecidos somente como mediadores do encontro gamético em diversas espécies. Os gametas femininos produzem tais substâncias para atrair os gametas masculinos e promover a fecundação". Outras informações importantes podem ser obtidas deste trabalho brilhante, que representa também uma significativa contribuição para a aproximação interdisciplinar da biologia com a química de produtos naturais.

Todos os seres vivos sintetizam substâncias alelopáticas, sendo que as plantas respondem pela maior quantidade e diversidade. A identificação destas substâncias auxilia os especialistas em melhoramento genético no processo de criação de genótipos mais resistentes a bactérias, fungos e insetos, além de proporcionar dados científicos para combate específico de predadores de culturas utilizadas para alimentação humana. Assim, além da competição habitacional dos organismos vivos pela água, nutrientes e luz do meio ambiente, a alelopatia participa ativamente do processo de convivência ecológica. Experiências revelaram que o girassol não pode ser cultivado junto a soja e o sorgo porque as substâncias exsudadas por suas raízes afetam o desenvolvimento dessas culturas³².

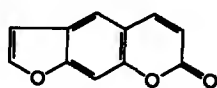
A comunicação química entre os insetos permite a interação de indivíduos de uma mesma espécie (feromônios) e de espécies diferentes (aleloquímicos: alomônios-benefícios para o produtor; cairomônios-benefícios para o receptor). Os



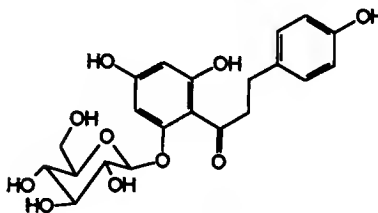
45



46



47



48

feromônios destinam-se à atração sexual, marcação de trilhas e territórios, alarme e defesa e regulação social³³.

O comportamento dos insetos na presença dos mensageiros químicos permitiu a utilização de feromônios no controle de pragas que devastam culturas, preparando-se armadilhas químicas contendo substâncias naturais ou sintéticas³⁴. O uso de produtos sintéticos é imposto quando os rendimentos obtidos de fontes naturais não são satisfatórios, como frequentemente ocorre. Um laboratório holandês utilizou 75 mil fêmeas virgens da espécie *Periplaneta americana* (barata) para isolar 200 mg de uma mistura contendo a periplanona B (49) como componente principal, o excitante sesquiterpeno (C₁₅) sexual deste inseto.

Os trabalhos sintéticos devem considerar a estereoquímica de um feromônio como fundamental, já que são verificados casos em que somente um dos enantiômeros é ativo (e.g. 50, feromônio de alarme da formiga *Atta texana*) e a presença de um dos enantiômeros pode provocar acentuado efeito inibidor (e.g. 51 feromônio natural do besouro-japones *Popillia japonica*; 52, isômero que inibe a ação do feromônio natural 51)³⁴.

O bicho da seda, *Bombyx mori*, um inseto benéfico pela bioprodução de fibras sedosas, alimenta-se exclusivamente de folhas de *Morus nigra* e *Morus alba*, que produzem o citral (53), linalol (8) e acetato de linalila (54), além de acetato de terpenila e β - e γ -hexenol, como atraentes destes organismos, que utilizam como alimento flavonóides, terpenóides e açúcares³⁵.

Uma mistura de terpenos produzidos por plantas da espécie *Pinus ponderosa* provoca a atração de insetos femininos classificados *Dendroctonus brevicornis*. As fêmeas desta espécie atraem os machos com uma mistura de mirceno (55), *exo*-brevicomina (56) e frontalina (57), sendo as substâncias 56 e 57 biossintetizadas pelo seu metabolismo. O equilíbrio populacional de machos e fêmeas (1:1) proporciona praga intensa. A ausência de frontalina (57) eleva a relação de machos e fêmeas para 2:1, sendo o controle da população dependente da disponibilidade de alimentos. As fêmeas controlam a população utilizando o α -pineno (58) como precursor da produção de verbenona (59) para repelir os machos³⁵.

Estes exemplos de interação inseto-plantas servem também para demonstrar a importância da química de produtos naturais nos processos de compreensão da natureza, possibilitando a atuação do ser humano para preservar e administrar ecossistemas visando o atendimento racional das necessidades sociais.

A química de produtos naturais participa também da luta contra os agentes da AIDS (Acquired Immune Deficiency

Syndrome). O flavonóide 7-O- β -D-galactopiranosilacetina (60), isolado da espécie vegetal *Chrysanthemum morifolium* (família Compositae), revelou atividade anti-HIV (Human Immunodeficiency Viruses). Esta planta é utilizada na medicina popular da China, conhecida como "Ju Hua", e aparece descrita no dicionário de medicina chinesa com atividade anti-bacteriana, anti-fúngica, anti-viral e anti-inflamatória. Foram isolados oito flavonóides desta planta e os autores do artigo também verificaram que o glicosídeo 60, uma flavona contendo no anel A uma unidade galactopiranosídica em C-7 e grupo hidroxila em C-5 e, no anel B, uma função metoxila em C-4', tem potente atividade (EC₅₀ = 8 μ M) anti-HIV, com toxicidade (IC₅₀ = 37 μ M) relativamente baixa e índice terapêutico IT₅₀ = 5 (definido como toxicidade, IC₅₀, dividida pela atividade anti-HIV, EC₅₀).

Os testes de atividade utilizando outros flavonóides permitiram concluir que: (a) substituição do grupo metoxila do C-4' por hidroxila reduz significativamente a ação anti-HIV; (b) a presença da unidade diglicosídica ramnose (1 \rightarrow 6) glicose no C-7 (61) elimina o efeito anti-HIV; (c) os flavonóides luteolínicos 62-64 revelaram atividade semelhante à 60 (porém são mais tóxicos) e acetilação de 63 (64) aumentou a toxicidade; (d) a comparação dos resultados da luteolina (62, uma flavona) e da quercetina (65, um flavonol) mostrou que a adição de um grupo hidroxila no C-3 reduz drasticamente a atividade.

Além dos flavonóides isolados de *Chrysanthemum morifolium*, os autores do artigo testaram mais treze conhecidos: quatro flavonas, quatro flavonóis e cinco flavanonas. A flavona crisina (66) revelou-se mais eficiente do que 60 devido à maior atividade e menor toxicidade, o mesmo ocorrendo com a 7,8-dihidroxiavona (67) e a apigenina (68)³⁶.

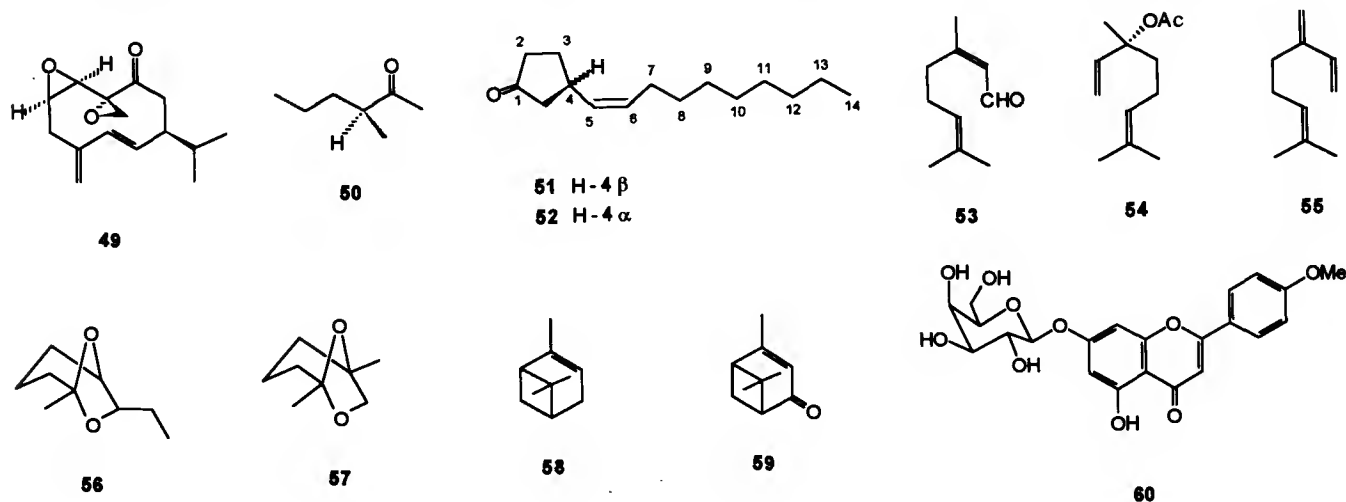
Diversos flavonóides foram isolados de plantas brasileiras e a avaliação de atividade biológica da maioria destas substâncias naturais permanece na dependência de investigação biológica.

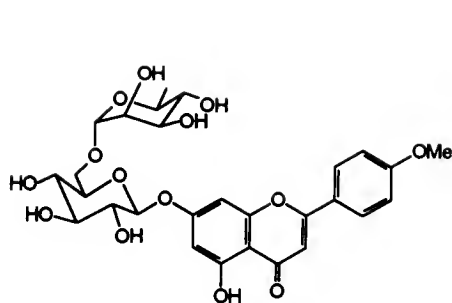
Além dos periódicos tradicionais, tais como *Phytochemistry*, *Planta Medica*, *Fitoterapia* e *J. Nat. Prod.* (antes denominado *LLoydia*), surgiram recentemente:

Phytochemical Analysis (publicação da John Wiley), *Natural Product Letters* (publicado pela Harwood Academic Publishers), *Bioorganic & Medicinal Chemistry* e *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (incorporados à família *Tetrahedron*, *Tetrahedron: Asymmetry* e *Tetrahedron Letters* publicados pela Pergamon Press).

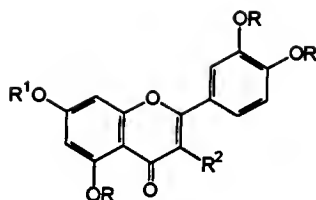
Estas novas publicações asseguram a importância científica da química de produtos naturais.

Destacaria ainda, sem qualquer pretensão de esgotar o





61

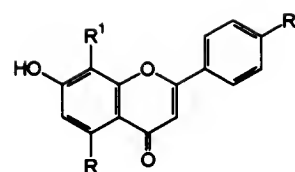
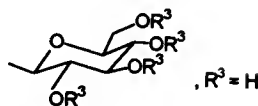


62 $R = R^1 = R^2 = H$

63 $R = R^2 = H, R^1 =$

64 $R^2 = H, R = R^3 = Ac$

65 $R = R^1 = H, R^2 = OH$



66 $R = OH, R^1 = R^2 = H$

67 $R = R^2 = H, R^1 = OH$

68 $R = R^2 = OH, R^1 = H$

assunto, duas obras publicadas por pesquisadores brasileiros, que contemplam os **constituintes químicos ativos de plantas com ocorrência no Brasil**³⁷ e as **plantas medicinais do nordeste brasileiro**³⁸.

O Esquema 2 apresenta resumo da importância e interdisciplinaridade do estudo das substâncias orgânicas naturais bioproduzidas pelo metabolismo secundário (especializado) dos organismos vivos.

INTERDISCIPLINARIDADE

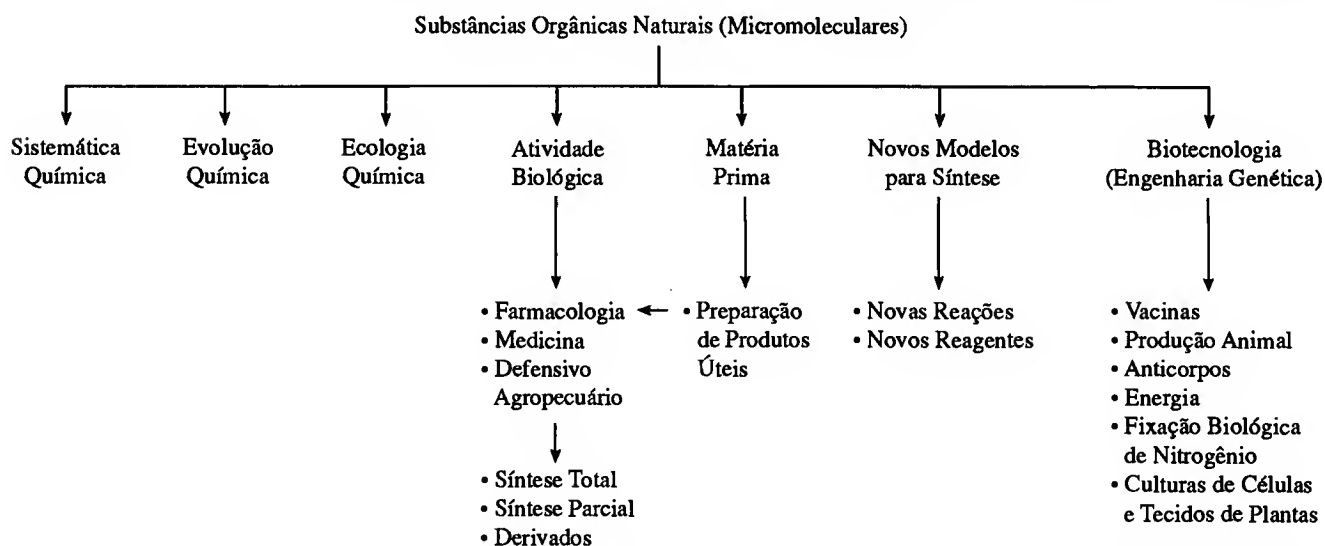
As publicações citadas especificamente e os exemplos utilizados para demonstrar a importância da química de produtos naturais evidenciaram também a relação de interdisciplinaridade com outras áreas do conhecimento, tais como: botânica, zoologia, biologia molecular, farmacologia, medicina humana e veterinária, entomologia, ecologia.

Os elementos inorgânicos também desempenham funções importantes nos sistemas biológicos, contribuindo na captação e transporte de gases atmosféricos, na armazenagem de energia, no transporte de elétrons, no equilíbrio osmótico, no mecanismo de ativação da membrana celular, na estabilidade conformacional de biomoléculas e em centros reativos de enzimas. Assim, a química bioinorgânica assume também papel fundamental para a compreensão e manutenção da vida dos organismos vivos³⁹.

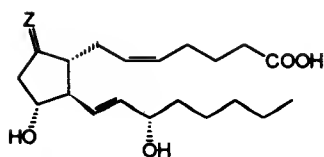
O estudo dos constituintes químicos bioproduzidos pelo metabolismo secundário dos organismos vivos continua pro-

porcionando a descoberta de diversas substâncias orgânicas. A avaliação da atividade biológica destas substâncias depende de investigações farmacológicas, toxicológicas e medicinais, merecendo atenção especial aquelas isoladas de plantas usadas na medicina popular. A comprovação de atividade biológica e outros resultados práticos promovem frequentemente o desenvolvimento de novos trabalhos sintéticos, parciais ou totais, principalmente quando os rendimentos obtidos de fontes naturais apresentam-se baixos, como ocorre na maioria dos casos. Esses trabalhos sintéticos, envolvendo com relativa frequência estruturas moleculares novas, permitiram testar e descobrir reagentes e reações, promovendo o avanço científico da química orgânica e a formação de novos recursos humanos.

As **prostaglandinas**, substâncias naturais bioproduzidas em pequenas quantidades pelo tecido animal, atraíram a atenção dos químicos orgânicos sintéticos devido às propriedades biológicas, aplicação clínica em áreas terapêuticas e aos estímulos patrocinados pela indústria farmacêutica. A intensa euforia científica nesses trabalhos de síntese em laboratórios industriais e acadêmicos, verificada principalmente nas décadas de 60 e 70, gerou a produção de mais de 400 trabalhos, contendo novas e úteis reações⁴⁰. Em consequência, novas substâncias com diversas atividades biológicas foram obtidas, surgindo inclusive síntese total com valor comercial adotado pela indústria farmacêutica [e.g. $PGF_{2\alpha}$ = 69 (dinoprost, nome comercial)], que induz vigor, aborto e menstruação, além de ser usada na obstrução intestinal pós-operató-



Esquema 2. Importância e interdisciplinariedade das substâncias orgânicas naturais bioproduzidas pelo metabolismo secundário (especializado).



69 Z = α -OH, H

70 Z = O

ria; PGE₂ = 70 (dinoprostone), que induz vigor e aborto, atua como aliviador cervical, previne e cura úlceras de estresse]²⁷.

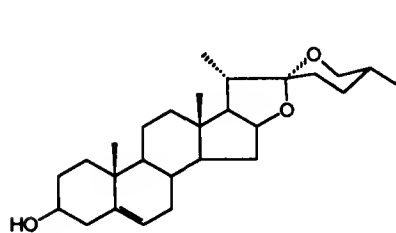
As prostaglandinas são moléculas relativamente simples mas os centros quirais, frequentemente essenciais para a eficiência da atividade, impõem restrições, dificuldades e pesadelos.

Os sucessos obtidos na síntese de prostaglandinas ainda não foram alcançados na síntese total da artemisinina (20), anti-malárico que salvou dezenas de milhões de pacientes na República Popular da China. Várias sínteses totais desta substância encontram-se registradas na literatura mas o preço da droga sintética tornou-a inviável economicamente.²¹ Infelizmente, a planta *Artemisia annua*, família Asteraceae (= Compositae), é dotada de características vitais para crescimento em regiões temperadas, inviabilizando o seu cultivo nas zonas tropicais e subtropicais, onde também é muito necessária.

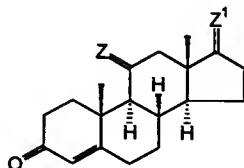
Em alguns casos, as próprias plantas fornecem rendimentos relativamente altos, servindo como fontes diretas de substâncias naturais ou de matérias primas para transformações químicas, evitando-se etapas com dificuldades sintéticas durante a obtenção de produtos derivados, preferencialmente com maior potencial de utilização prática e sem efeitos colaterais indesejáveis.

A diosgenina (71), isolada livre ou como glicosídeo de espécie do gênero *Dioscorea*, é utilizada como matéria-prima para a obtenção dos hormônios sexuais testosterona (72), progesterona (73) e corticóides (hormônios produzidos pela camada cortical das glândulas supra-renais, e.g. 74 = cortisona) através de várias etapas reacionais⁴¹. Os hormônios esteroidais funcionam como mediadores especializados de diversas funções do corpo. O colesterol (35) é biossintetizado pelo organismo animal e funciona como precursor para outros esteróides naturais necessários para a vida, tais como os hormônios sexuais 72 e 73, que são produzidos respectivamente nos testículos e ovários para o desenvolvimento das características masculinas (andrógenos) e femininas (estrógenos) em mamíferos⁴².

Hormônios sexuais humanos foram também encontrados em plantas: estrona (14) em *Phaenix dactylifera* (sementes e pólen), *Punica granatum* (sementes) e *Malus pumila* (sementes); testosterona (72) em *Pinus sylvestris* (pólen, presente nas plantas floríferas como elemento masculino da sexualidade vegetal e responsável pela fecundação dos óvulos)³⁵.



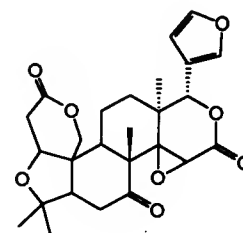
71



72 Z = H, H; Z' = β -OH, H

73 Z = H, H; Z' = β -Ac, H

74 Z = O; Z' = β -C-CH₂OH, OH



75

Os metabólitos secundários podem ser utilizados também como marcadores para classificação (Sistemática Química, aliando-se à Morfológica), para investigação de processos evolutivos (Evolução Química) e para compreensão da convivência no sistema ambiental (Ecologia Química) dos organismos vivos^{35,43}.

A contribuição da química de produtos naturais nos processos químicos da vida, refletindo importância adicional e interdisciplinaridade, pode ser também encontrada nos artigos (títulos traduzidos):

a) Usando os princípios de química orgânica para explorar a biologia celular⁴⁴; b) Química do cérebro⁴⁵; c) A química da visão⁴⁶; d) A química da aprendizagem e memória⁴⁷; e) Encontrado método para reduzir amargor em citrus⁴⁸; f) Etnobotânica: A fonte de químicos para a identificação de produtos naturais úteis⁴⁹; g) Defesa natural das plantas pode ser a chave para os melhores inseticidas⁵⁰; h) Ivermectina: Um novo e potente agente antiparasitário (eficiente em pequenas doses no tratamento e controle de parasito de bovinos, equinos e ovinos)⁵¹.

Um dos principais problemas enfrentado pelas indústrias cítricas (envolvidas com plantas do gênero *Citrus*: laranja, limão, tangerina e outros) instaladas em todas as partes do mundo envolve o amargor revelado pelos sucos e outros produtos cítricos após algumas horas de extração, tornando-os impróprios para os processamentos subsequentes. Este problema provoca prejuízos elevados, alcançando valores anuais estimados entre 6 a 8 milhões de dólares, para a indústria cítrica da Califórnia, E.U.A., envolvendo principalmente a laranja.

Estudos realizados demonstraram que o sabor amargo depende da presença de limonóides, tais como a limonina (75) e a nomilina (76). Em laranjas a presença de flavonóides e nomilina (76) é a principal responsável pelo sabor amargo. Os pesquisadores envolvidos nestes estudos descobriram um tratamento pré-colheita para inibir a formação de limonóides em frutos cítricos. Além disto, elucidaram a principal rota biossintética e os locais de bioprodução destas substâncias⁴⁸. Assim, os conhecimentos adquiridos através dos produtos naturais do metabolismo secundário promoveram desenvolvimento agrícola e contribuíram para salvação econômica de indústrias cítricas.

Solé-Cava e Kelecom⁵², no artigo intitulado *Diálogo Químico nos Mares*, focalizaram a ecologia química marinha através da química de produtos naturais, envolvendo as interações moleculares com a vida e as funções que as substâncias químicas podem desempenhar nos mares.

A citrinina (77), uma micotoxina nefropática biossintetizada por espécies do gênero *Aspergillus* e *Penicilium*, pode ser encontrada contaminando alimentos e causando intoxicação em suínos. Devido a grande ocorrência de fungos citrininogênicos em nosso meio e pela frequência de problemas patológicos causados pela citrinina, tornou-se necessário um estudo criterioso para controle do problema envolvendo a

alimentação humana. Nesse estudo obteve-se a citrinitina (77) através de cultivos de *Penicillium citrinum*⁵³. A cultura de células e tecidos, isoladamente ou em combinação com etapas sintéticas *in vitro*, serve também como elo interdisciplinar entre a química de produtos naturais e a biologia e outras áreas afins.

A aplicação tecnológica de pesquisa em química de produtos naturais cresceu ao ponto de conduzir a indústria química-farmacêutica ao emprego de estruturas básicas sintetizadas pelos seres vivos, principalmente plantas, como ponto de partida para a síntese de produtos industriais de largo consumo e de grande valor econômico.

O CNSL (Cashew Nut-Shell Liquid), óleo obtido das castanhas (frutos) de cajueiro (*Anacardium occidentale* Linn., família Anacardiaceae)⁵⁴, é exportado do Brasil em grande quantidade. A facilidade de obtenção deste óleo, uma mistura contendo o ácido anacárdico (78) como componente predominante, estimulou a utilização desta matéria prima abundante na produção semi-sintética de lasiodiplodina (79)⁵⁵, uma lactona macrocíclica natural com potente atividade antileucêmica, isolada de *Euphorbia splendens* (família Euphorbiaceae)⁵⁶ e de *Annona dioica* (família Anonaceae)⁵⁷. As lactonas macrocíclicas 80 e 81 já foram preparadas⁵⁵. Procedimento análogo, descrito recentemente na literatura⁵⁸, produziu 82, utilizando como matéria prima substância natural isolada de *Ononis speciosa* (família Leguminosae).

Assim, os resultados obtidos com a investigação de substâncias naturais biofabricadas pelo metabolismo secundário dos organismos vivos assumem importância e interesse interdisciplinar pela contribuição na (a) Botânica: avaliação e aperfeiçoamento de princípios de evolução fitoquímica; compatibilização de dados morfológicos e químicos no estabelecimento de sistema filogenético de classificação vegetal; avaliação de afinidades admitidas em sistemas modernos de classificação. (b) Ecologia: descoberta de mecanismos de adaptação e coevolução de plantas em seus ambientes; estudos de defesa, polinização e dispersão de vegetais. (c) Farmacologia: avaliação da diversidade estrutural de diferentes classes de substâncias; novas substâncias para testes farmacológicos; descoberta de novos princípios biologicamente ativos; avaliação dos riscos na adoção de determinados vegetais como medicinais. (d) Química Orgânica: modelos para transformações químicas visando a obtenção de substâncias úteis; fonte de matérias-primas para a química fina (e.g., defensivos agrícolas: inseticidas, fungicidas, herbicidas, medicamentos para uso humano e veterinário, corantes e pigmentos, aditivos para alimentos); modelos para sínteses parciais e totais; substratos para testar reagentes e reações químicas; novas idéias para sínteses biomiméticas.

A consecução dos objetivos desta atividade permite a aplicação dos resultados a outros campos da ciência pura e

aplicada. A existência de inúmeros antibióticos, agentes cardioativos, antiespasmódicos, corticóides, pílulas anti-concepcionais, substâncias corantes, aromatizantes e edulcorantes, além dos taninos utilizados na indústria de couros, são exemplos de aplicações tecnológicas derivadas de pesquisas em produtos naturais.

DIFICULDADES

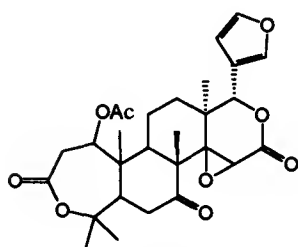
As dificuldades observadas na utilização prática de substâncias naturais dependem de vários fatores, podendo-se destacar, além de outros aspectos técnicos e científicos: (a) a solubilidade e as quantidades relativamente pequenas bioproduzidas pelos organismos vivos; (b) o reduzido número de pesquisadores dedicados aos trabalhos de investigações, especialmente no Brasil; (c) dificuldades sintéticas e de viabilidade econômica, principalmente quando as moléculas naturais apresentam-se dotadas de vários centros quirais; (d) ausência de uma política consistente para a educação, ciência e tecnologia no País; (e) interação interdisciplinar apenas incipiente; (f) competição com indústrias que aplicam altos investimentos almejando lucros exorbitantes e controle de mercado consumidor.

Para citar dois exemplos ilustrativos e atuais, pode-se utilizar o diterpeno taxol (1), isolado pela primeira vez das cascas de *Taxus brevifolia* (família Taxaceae) e a artemisinina (20), sesquiterpenóide isolado inicialmente de *Artemisia annua* (família Compositae).

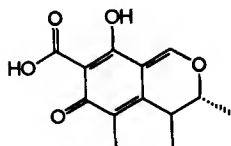
O taxol (1), diterpeno (esqueleto básico com C₂₀) classificado como taxano, alcançou destaque prático quando o Instituto Nacional do Câncer (National Cancer Institute = NCI, U.S.A.) reconheceu, em 1960, a importância de produtos naturais como potenciais agentes anticancerígenos.

A primeira amostra de cascas de *Taxus brevifolia* foi coletada em 1962 pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos para atender o programa de investigação de atividade biológica de plantas, do NCI. Em 1964, a atividade citotóxica foi confirmada. Em 1965, foi coletada uma grande quantidade de cascas, o taxol (1) foi isolado em 1969 e a sua estrutura elucidada em 1971. A quantidade de taxol (1) necessária para elucidação estrutural foi obtida somente em 1969, devido ao baixo rendimento.

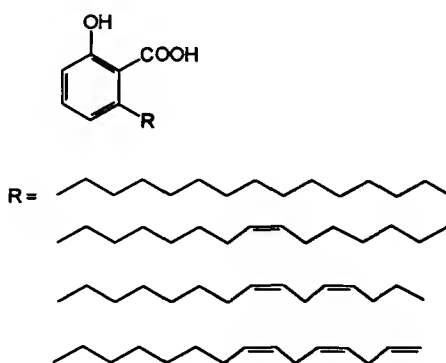
As dificuldades de obtenção de espectro de massas e de cristais adequados para estudos de raios X tornaram o trabalho de elucidação estrutural mais demorado. A estrutura foi definida através da obtenção de duas substâncias (83 e 84) por metanólise, que foram convertidas nos derivados 83a e 84a, respectivamente, para estudos de raios X. Atualmente, esse trabalho seria facilitado pela disponibilidade de novas técnicas de RMN uni- (1D) e bidimensional (2D) e de massa (ionização química e, principalmente, FAB= Fast Atom Bombardment).



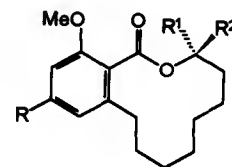
76



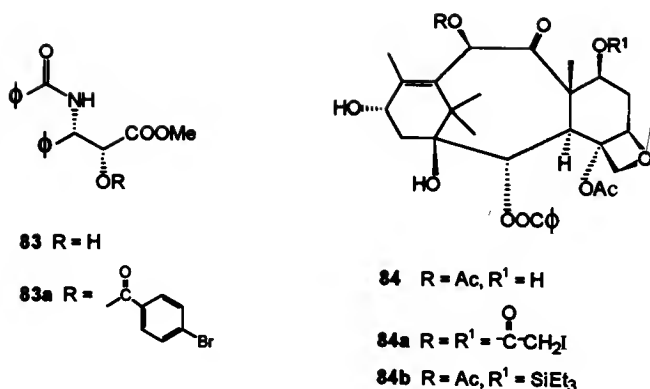
77



78



- 79 R = OH; R¹ = Me; R² = H
 80 R = R¹ = R² = H
 81 R = H; R¹, R² = Me, H
 82 R = OMe; R¹ = R² = H



Em 1977, foi iniciado o exame pré-clínico do taxol (1), envolvendo três fases de avaliação desenvolvidas pelo NCI: Fase I - saúde humana, evolução de doses alternativas e regimes; Fase II - eficácia em diversos tipos de câncer; Fase III - rigorosa avaliação para confirmação da eficácia e definição como nova droga.

Os estudos revelaram, em 1988, problemas toxicológicos, principalmente reações alérgicas. A baixa solubilidade em água e as doses relativamente altas requeridas, quando comparadas com outros produtos naturais anticancerígenos contribuíram para dificultar aceitação inicial do taxol.

Mas respostas observadas em pacientes com câncer no ovário, pulmão, linfoma, cabeça e pescoço aumentaram rapidamente a demanda do taxol (1). Somente nos Estados Unidos, o taxol (1) pode beneficiar mais de 40.000 mulheres que morrem de câncer por ano. O consumo, de 130 kg em 1992 e 230 kg em 1993, desta substância, foi estimado levando em conta somente as necessidades clínicas daquele país, sendo de 20-25 kg a necessidade para tratamento de câncer de ovário. O isolamento de taxol (1) de *Taxus brevifolia*, com rendimento aproximado de 0,01 a 0,033 % (dependendo da época de coleta, localização geográfica, população vegetal e procedimento operacional), impõe dificuldade para obtenção destas quantidades, que se alia a problemas sintéticos envolvendo uma molécula com onze centros quirais e, conseqüentemente, 2¹¹ = 2048 estereoisômeros.

Para superar tais problemas, o NCI patrocinou várias atividades, sendo que um "workshop", realizado em junho de 1990, contou com a participação de 200 investigadores envolvidos em pesquisa e desenvolvimento relacionado ao taxol. As dificuldades estão sendo enfrentadas com programas e investimentos consistentes, envolvendo ação coordenada, sem descuidar da cobrança de resultados.

A síntese parcial utilizando uma β -lactama (85) e um derivado (84b) da substância natural bacatina III (84), isolada também de *Taxus brevifolia* com rendimento de 0,2 % (cerca de 6 vezes maior do que o do taxol), foi conseguida com bom rendimento em 1990, usando DMAP/piridina seguida de hidrólise suave em meio ácido (H₃O⁺). A utilização de β -lactamas do tipo 85 oferece oportunidade para obtenção de novos produtos para superar os problemas de solubilidade em água e verificar as influências na atividade anticancerígena e nos efeitos colaterais.

A programação do NCI incorporou a utilização do potencial da biologia molecular e bio-engenharia, com o objetivo de aumentar a expressão da enzima (ou enzimas) chave da bioprodução do taxol (1) em espécies do gênero *Taxus* ou em cultura de seus tecidos, ou ainda através da transferência do código genético da sequência biossintética para sistema de microorganismos ou culturas de células, embora a rota biossintética para a bioprodução de taxanos seja ainda indefinida.

O geranilgeraniolpirofosfato (86) é o precursor biossintético de todos os diterpenos e a enzima responsável pela sua

ciclização para o esqueleto taxânico foi isolada com purificação parcial^{59,60}.

Percebe-se, claramente, o esforço científico para superação dos problemas que envolvem o taxol (1). Vários grupos de pesquisadores envolvidos com a síntese total foram conquistando progressos científicos e somente em 1994 duas equipes científicas alcançaram essa meta, uma utilizando rota sintética linear (Robert A. Holton *et al.*) a partir da cânfora (6) e a outra uma síntese convergente (K.C. Nicolaou *et al.*)⁶¹.

Os resultados dessas investigações para superar as dificuldades promoverão avanços científicos e benefícios imediatos para a saúde humana.

O outro exemplo que julgo adequado para citação neste tópico envolve a artemisinina (20), isolada de *Artemisia annua*. Esta lactona sesquiterpênica (C₁₅) sustenta um grupo endo-peróxido essencial para o potente desempenho biológico contra a malária, essencialmente sem toxidez.

A Organização Mundial da Saúde (World Health Organization = WHO) estima que mais de 270 milhões de pessoas tornam-se vítimas da malária anualmente, o que promove a morte de cerca de 1 milhão de crianças num total de 2 a 3 milhões de infectadas. Esta doença é provocada por protozoários pertencentes a quatro espécies do gênero *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. falciparum*. Um estágio avançado da doença provocado pelo *Plasmodium falciparum*, conhecido como malária cerebral, conduz os pacientes para o estado de coma e depois a morte. Em algumas partes do mundo, esta espécie adquiriu resistência para enfrentar a cloroquina (87), um dos antimaláricos sintéticos mais utilizados pela medicina.

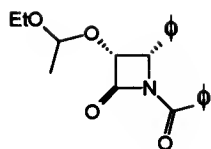
Há cerca de vinte séculos a medicina popular chinesa utiliza a *Artemisia annua*, conhecida naquele país como "Qing Hao", para o tratamento da malária.

Os primeiros estudos fitoquímicos foram frustrantes porque os extratos obtidos não revelaram atividade. Somente em 1971 foi comprovada a atividade, após a obtenção de extrato com éter etílico a baixa temperatura. O princípio ativo artemisinina (20) foi isolado puro em 1970 e a estrutura elucidada em 1979.

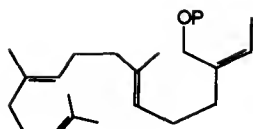
Como muitos agentes terapêuticos naturais, a artemisinina (20) existe na planta em baixa concentração, alcançando no máximo 0,947% na República Popular da China. Numa variedade japonesa de *Artemisia apiaceae* foi encontrado um rendimento de 0,08 %. Esta substância foi isolada também de *A. lancea*, enquanto a investigação de mais 100 espécies na China e nos Estados Unidos revelou a ausência de artemisinina (20). No gênero *Artemisia* estão classificadas cerca de 300 espécies, sendo que muitas delas têm sido utilizadas como tempero, como repelente contra insetos e para obtenção de óleos essenciais.

Assim, o baixo rendimento e número restrito de espécies com capacidade metabólica para bioprodução estão aliados na imposição de dificuldades. Mesmo assim, a artemisinina (20) e alguns de seus derivados, entre os quais alguns 8 a 10 vezes mais potentes que a substância natural, têm sido usados no tratamento de dezenas de milhões de pacientes de malária na República Popular da China. Em 1972, a artemisinina (20) e seus derivados foram utilizados em cerca de 6 mil pacientes em várias regiões da China. Os derivados denominados diidroartemisinina (20a), artemeter (20b), artaeter (20c), ácido artesúnic (20d) e ácido artelínico (20e) são citados como os mais promissores.

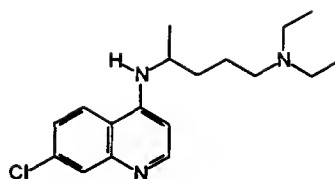
Várias sínteses totais de artemisinina (20) encontram-se descritas na literatura, porém, sem viabilidade econômica. A artenuína (19) foi convertida em artemisinina (20) quando submetida a tratamento com extrato bruto ou semipurificado de células livres de folhas de *Artemisia annua*. Este resultado permitiu postulação de caminho biossintético para esta bioconversão^{21,62}.



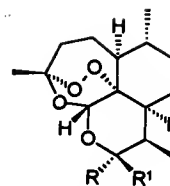
85



86



87



20a R = H, R' = OH

R = OH, R' = H

20b R = H, R' = OMe

20c R = H, R' = OEt

20d R = OCOCH₂CH₂COOH, R' = H

20e R = OCOCH₂C₆H₄COOH(p), R' = H

Obviamente, não se pode ignorar os altos investimentos aplicados pelas indústrias farmacêuticas na síntese e investigações farmacológicas de produtos sintetizados. Pode-se imaginar o montante de recursos financeiros aplicados nos Estados Unidos para avaliar a atividade antimalárica de 300.000 substâncias⁶³.

Mas a utilização dos meios de comunicação para propaganda de fármacos, sem controle do estado, além da manipulação direta de médicos e hospitais, permite o consumo sem que seja a eficiência divulgada. As elites industriais se preocupam muito mais com as garantias de lucro do que com a saúde humana.

O surgimento de produtos competitivos com preços mais acessíveis para a população de baixo poder aquisitivo constitui uma ameaça permanente para os fabricantes acostumados ao domínio completo do mercado consumidor sem qualquer escrúpulo. A ação política destes industriais, através de "lobbies" e grupos de pressão, inibe a avaliação crítica de alternativas, entre as quais produtos naturais consagrados pelo uso popular, assumindo as proporções de um rolo compressor.

A humanidade continua enfrentando a **cegueira da ambição, do sentimento de posse e do domínio**, impedindo uma vida integral num mundo harmônico. Uma frase do pronunciamento do presidente dos Estados Unidos na Assembléia Geral da ONU, em 27/9/93, revelou claramente a sua concepção do mundo: "Agiremos unilateralmente sempre que houver ameaça a nossos interesses ou aos interesses dos nossos aliados".

No Brasil, o pequeno número de pesquisadores envolvidos com a química de produtos naturais é um inibidor a qualquer perspectiva otimista, o mesmo ocorrendo com as outras áreas do conhecimento. A relação de 400 pesquisadores para cada milhão de habitantes é muito diferente da observada em outros países. Na Coreia do Sul esta relação é de 2.000 e no Japão de 6.000.

A ausência de uma política consistente para o desenvolvimento educacional, científico e tecnológico no país contribui para a permanência de um ambiente desarticulado para a ciência e a tecnologia, provocando uma disritmia no processo de formação de recursos humanos e no sistema de atividade de pesquisa. Em nosso País, programa-se muito, investe-se pouco e não se cobra quase nada. Por isto, enfrentamos situações dramáticas para manter os laboratórios funcionando precariamente, vivemos e convivemos com salários aviltados, equipamentos obsoletos, parados ou funcionando sem a devida manutenção e com bibliotecas desatualizadas. Assim, sobrevivemos em **asfixia crônica**, estrangulados por recursos escassos (muitos recursos liberados com grande atraso e corroídos pelo processo inflacionário) ou inexistentes, respirando frequentemente através de promessas ou programas especiais temporários (e.g. PADCT).

O Brasil tem cerca de 1 milhão e 500 mil universitários e somente em torno de 15 mil (1%) tem bolsas de iniciação

científica, em programas institucionais e demanda espontânea (balcão do CNPq) envolvendo 85 universidades e institutos de pesquisa. O CNPq e as fundações de pesquisa estaduais precisam fornecer um maior número de bolsas desta categoria, utilizando pesquisadores ativos empenhados na melhoria de formação profissional na graduação, descobrir talentos e aptidões, estimular vocações e preparar alunos para a pós-graduação.

As bolsas de pós-graduação (Mestrado e Doutorado, especialização somente em casos excepcionais) devem ser limitadas somente com base no número e qualificação do corpo docente, na capacidade instalada dos cursos e nos critérios adotados para seleção dos candidatos, já que o país precisa urgentemente aumentar o seu potencial científico e tecnológico para promover o desenvolvimento autônomo.

O número de doutores em química atuando no País, estimado em cerca de 1000, não alcança o número de titulados por ano acadêmico nos Estados Unidos durante o período de 1988 a 1991 (Tabela 1)⁶⁴.

A Tabela 1, onde encontram-se relacionados outros títulos acadêmicos em química e engenharia química, serve para demonstrar que um país desenvolvido não se descuida do processo de formação de recursos humanos necessários para a manutenção e o progresso científico e tecnológico, reconhecendo a importância da Química. Nos E.U.A., em onze anos acadêmicos, as instituições educacionais, científicas e tecnológicas produziram 108277 bacharéis em química e 60368 em engenharia química, 18727 mestres em química e 13582 em engenharia química, 20957 doutores (PhD) em química e 4972 em engenharia química, alcançando os totais de 168645 bacharéis, 32309 mestres e 25929 doutores para incorporação nos sistemas industrial, de ensino e de pesquisa do país, permitindo a manutenção e a expansão da educação, da ciência e da tecnologia.

Num país como o nosso, que necessita de desenvolvimento econômico e social, não é possível compreender **porque a química não é vista como uma das áreas prioritárias** pelos políticos e autoridades governamentais. Sem química não há possibilidade de redução da distância entre os países desenvolvidos e subdesenvolvidos. O aumento da quantidade e melhoria da qualidade da pesquisa em química requerem esforço, compreensão e ações imediatas dos químicos, dos órgãos de fomento e das autoridades governamentais.

O editorial de Vincenzo Balzani, publicado pela European Photochemistry Association (EPA), traduzido pelo Prof. Walter Colli, Instituto de Química (IQ) da Universidade de São Paulo (USP), para publicação na *Agenda-IQ-USP* (15/03/92), demonstra claramente que a situação da química da Itália enfrenta problemas análogos ao que vivemos no Brasil. Por isto, todos os pesquisadores, diretores de órgãos de fomento estaduais e nacionais, políticos e autoridades governamentais deveriam ler este editorial, já que aborda os problemas essenciais de política científica e tecnológica que afligem

Tabela 1. Títulos acadêmicos em química e engenharia química concedidos por instituições americanas no período de 1980 a 1991⁶⁴.

Ano acadêmico	Química			Engenharia Química		
	Bacharel	Mestre	Doutor	Bacharel	Mestre	Doutor
1980-1981	11.347	1.654	1.622	6.527	1.267	300
1981-1982	11.062	1.751	1.722	6.740	1.285	311
1982-1983	10.746	1.604	1.746	7.145	1.304	319
1983-1984	10.704	1.667	1.744	7.475	1.514	330
1984-1985	10.482	1.719	1.789	7.146	1.544	418
1985-1986	10.116	1.754	1.908	5.877	1.361	446
1986-1987	9.661	1.738	1.976	4.983	1.184	497
1987-1988	9.052	1.708	1.995	3.917	1.088	579
1988-1989	8.654	1.785	2.034	3.684	1.097	599
1989-1990	8.132	1.682	2.183	3.430	1.035	562
1990-1991	8.321	1.665	2.238	3.444	903	611
Total	108.277	18.727	20.957	60.368	13.582	4.972

também a comunidade química brasileira e, sumariamente, destaca a importância da química para o progresso da civilização⁶⁵.

Os cortes orçamentários e os contingenciamentos de recursos adotados pelo governo brasileiro nas dotações orçamentárias do Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT) representam ameaças permanentes para a sobrevivência de grupos de pesquisa formados através de grande esforço e dedicação individuais e institucionais.

A escassez dos recursos e a instabilidade do sistema podem ser avaliados pelos valores descritos na Tabela 2, divulgada pelo Presidente da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), construída com base nos desembolsos efetuados pelo Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT) e Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT, programa especial envolvendo empréstimo do Banco Mundial e contra-partida do governo brasileiro)⁶⁶. A Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) é a Secretaria Executiva do FNDCT. Uma avaliação crítica dos dados desta Tabela 2 foi feita pelo Secretário Regional da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC) - Rio de Janeiro e ex-Diretor da FINEP (1985 a 1988)⁶⁷.

Relatório da UNESCO sobre a pesquisa científica no mundo declara que, apenas alguns poucos privilegiados neste planeta sentem os benefícios da ciência, sendo que 80% das pesquisas e suas aplicações ocorrem no denominado primeiro mundo.

Tabela 2. Desembolsos efetuados (em US\$ milhões) pelo Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT) e pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT)⁶⁶.

Anos	FNDCT	PADCT	Total
1982	67.3	-	67.3
1983	46.7	-	46.7
1984	34.6	-	34.6
1985	33.8	2.6	36.4
1986	54.9	5.5	60.4
1987	63.9	5.3	69.2
1988	66.6	6.9	73.5
1989	52.3	6.7	59.0
1990	45.9	10.2	56.1
1991	23.2	15.6	38.8
1992	23.2	14.8	38.0
1993	39.1	17.5	66.6

PERSPECTIVAS

A química assume em muitos aspectos as características de **ciência transdisciplinar**, como é a matemática: "uma ciência que fornece os meios essenciais e a linguagem fundamental para o correto entendimento de outras disciplinas científicas"⁶⁵.

O conhecimento da estrutura do universo, a caracterização da matéria e da natureza e preservação da vida (todos os processos da vida - nascimento, crescimento, reprodução, envelhecimento e morte - representam manifestações de transformações químicas) dependem de atividades de pesquisa desenvolvidas pelos químicos.

Os organismos vivos são constituídos por substâncias químicas e delas dependem para sobreviver, mantendo-se de três classes principais de gêneros alimentícios - carboidratos, gorduras e proteínas.

Os processos da vida dependem de conhecimentos químicos (Química dos processos da vida: enzimologia, imunologia, endocrinologia, neuroquímica, química de membrana e química vectorial, estudos químicos de sistemas biológicos).

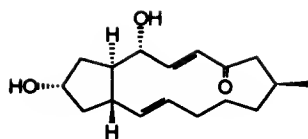
Rudolf Schoenheimer, em 1930, na "Columbia University" - USA, elucidou caminhos metabólicos utilizando isótopos estáveis como marcadores para acompanhar o destino de precursores em sistemas biológicos, sinalizando os rumos para a química biológica moderna.

A síntese de análogos de esteróides e de proteínas artificiais permitiram, em 1970, caracterizar receptores de esteróides, promovendo uma melhor compreensão de endocrinologia e avanço na medicina através da química biológica.

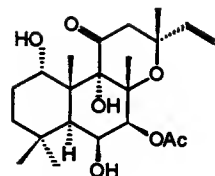
A partir de 1990, com a interação de disciplinas biológicas e da química orgânica, a química de produtos naturais adquire formas e perspectivas adicionais. Atualmente, a química de produtos naturais assume também importância para contribuir no esclarecimento dos mistérios da célula biológica. Assim, a química de produtos naturais se alia à biologia para investigação de fenômenos celulares fundamentais em bases moleculares.

Os produtos naturais **brefeldina A** (BFA, 88), policetídeo isolado de fungo, e **forskolina** (89), diterpeno (C₂₀) isolado de planta superior, são utilizados para investigação do trânsito de proteínas em organismos⁴⁴.

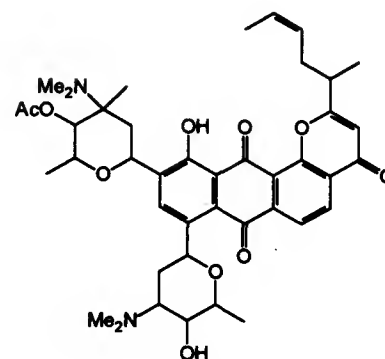
A **biotecnologia** é uma área de pesquisa industrial extremamente ativa, especialmente na busca de produtos para a saúde (indústrias farmacêuticas) e para melhoramento na agricultura e pecuária. O maior mercado imediato envolve produtos de grande valor comercial (interferon, insulina, hormônios de crescimento humano e animal). Tudo indica



88



89



90

que, grande parte da tecnologia do futuro utilizará sistemas biológicos. Diversas patentes registradas na literatura servem também como sinais para avaliar as perspectivas da química de produtos naturais. Muitas destas patentes relatam a utilização de fungos e meios de cultura apropriados para bioprodução de substâncias naturais com atividade biológica e usam a palavra **manufatura** (!) nos títulos dos trabalhos correspondentes. Como exemplos, pode-se citar a antraquinona 90 ("Novel antibiotic and anticancer HP 530 C2 and its manufacture with *Streptomyces* species")⁶⁸.

Efetivamente, o domínio científico dos processos orgânicos vitais (animais e vegetais) necessita de conhecimentos biológicos, bioquímicos, biofísicos, fisiológicos, genéticos, farmacológicos e de química de produtos naturais do metabolismo secundário, acionados através de programas interdisciplinares contando com outras disciplinas correlatas e essenciais para o desenvolvimento destas áreas do conhecimento.

Os laboratórios vivos celulares dispõem de todas as condições essenciais para a biossíntese de diversas substâncias necessárias para a preservação e sobrevivência da sociedade humana, inclusive para a bioprodução em quantidade e qualidade de produtos necessários para a erradicação de doenças que continuam fazendo vítimas fatais (câncer, aids, malária, etc). Os organismos vivos terrestres e marinhos possuem mecanismos químicos para comunicação, adaptação, evolução e construção de ambiente ecológico para manter o equilíbrio de sobrevivência.

As próximas fases da química de produtos naturais do metabolismo secundário não envolverão somente a descoberta de novas estruturas e catalogação dos constituintes das espécies estudadas. Além disto, as atividades devem ser ampliadas para investigar exaustivamente as propriedades farmacológicas e ecológicas de metabólitos secundários isolados, para explorar a capacidade bioprodutiva de culturas de células e tecido e para investigar microorganismos em meios de cultura preparados artificialmente. A biopreparação de produtos com stereoquímicas definidas e a introdução e modificação biosseletivas de grupos funcionais em substratos naturais ou sintéticos dependem de rotas biogénicas que precisam ser conhecidas cientificamente. Assim, evidencia-se a necessidade imperiosa de surgimento de pesquisadores no País para investigações biossintéticas.

A importância e a potencialidade química de organismos marinhos podem ser avaliadas com clareza em revisão feita recentemente ("Marine Natural Products Chemistry")⁶⁹.

As peculiaridades químicas de organismos marinhos e terrestres podem ser deduzidas através de exemplo comparativo envolvendo os ciclopentanóides ácidos jasmônico (91) e 7-isojasmônico (92): da alga vermelha *Gelidium latifolium* foram isolados na proporção de 93 (91): 7 (92) e de espécies de plantas terrestres com predominância de 92. O ácido jasmônico (91) é um importante hormônio de crescimento de plantas

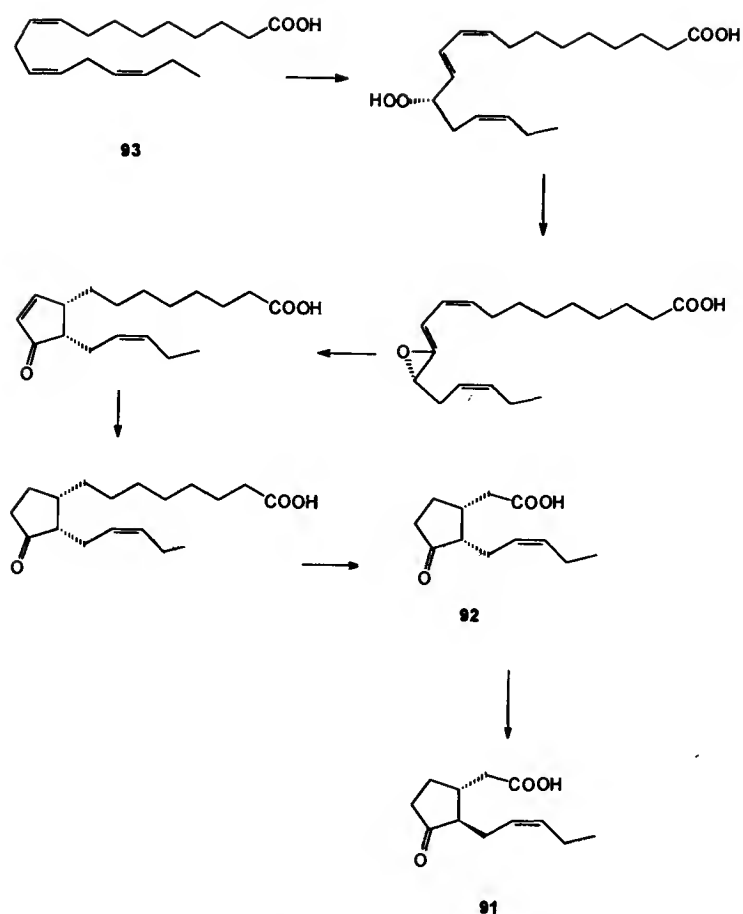
superiores e estudos biossintéticos demonstraram que se forma por processos enzimáticos de biodegradação do ácido α -linolênico (93), passando pelo ácido 7-isojasmônico (92) como precursor da última etapa de biorreação (Esquema 3)⁷⁰. As proporções diferentes observadas na alga marinha (91>>92) e em plantas superiores (92>91) permitem especular que, a alga *Gelidium latifolium* executa a última etapa de bioisomerização com mais eficiência se utilizando a mesma rota biossintética das plantas superiores ou adotando outra sequência de biorreações, podendo inclusive usar sequência biogénica que envolve 91 como precursor de 92. De qualquer modo, a escolha de fontes alternativas com maior percentagem de um ou outro bioproducto estão disponíveis, inclusive para estudos de biomanufaturação.

A transformação microbiológica de substâncias naturais e sintéticas oferece novos horizontes para modificações estruturais destinadas ao atendimento de diversos objetivos, desde introdução de grupos funcionais a rearranjos moleculares.

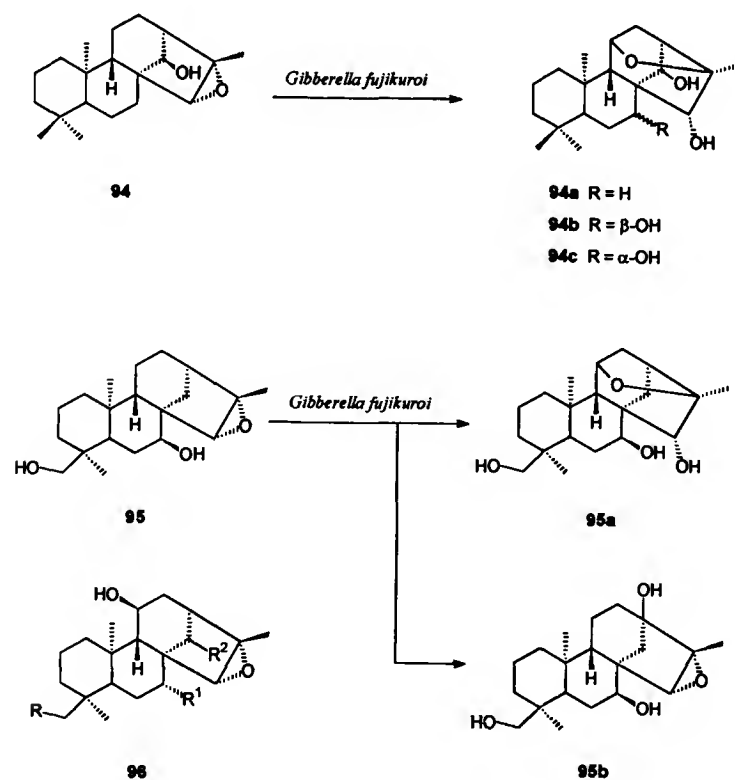
As modificações estruturais executadas pelo fungo *Gibberella fujikuroi* nos diterpenos *ent*-15 β ,16 β -epoxi-14 α -hidroxicaurano (94) e *ent*-7 α ,18-diidroxi-15 β ,16 β -epoxicaurano (95) permitiram a obtenção dos produtos 94a-94b e 95a e 95b (Esquema 4), sendo provável que a epoxidização entre os carbonos 11 e 16 ocorra a partir de um intermediário do tipo 96 durante o processo de isolamento⁷¹.

O Esquema 5 resume outros exemplos de biotransformação seletiva com o diterpeno 97⁷². Reações de bio-hidroxição, desidrogenação e biodegradação da cadeia lateral de esteróides (e.g. 35= colesterol) por micro-organismos têm sido investigadas com grande intensidade e com base nos resultados obtidos surgiu a aplicação em escala comercial⁷³.

Certamente, a intensificação destas investigações com diversos substratos, podendo-se utilizar a intercalação de etapas sintéticas (*in vitro*) e biossintéticas, permitirá a obtenção de produtos úteis, mesmo os mais complexos, e proporcionará o desenvolvimento científico e tecnológico das áreas de conhecimento envolvidas. Estas atividades permitirão superar as dificuldades científicas e econômicas (alto custo e/ou pequeno lucro) na produção de substâncias naturais por síntese quando as quantidades isoladas de fontes naturais não atenderem as necessidades. Por tais razões, várias estratégias podem ser utilizadas para aumentar a produção e modificação de substâncias bio-orgânicas e sintéticas. A produção de grandes quantidades de substâncias naturais depende de bio-acumulação envolvendo uma integração complexa entre biossíntese, transporte, armazenagem e degradação num ambiente celular especializado. Este trabalho biológico controlado *in vitro* através da utilização de culturas de células e tecidos e microorganismos permite descobrir sistemas de bioprodução com fornecimento amplo e contínuo, afastar fatores ambientais (clima, pragas, fenômenos geográficos e sazonais) e padronizar qualidade e rendimento⁷⁴.

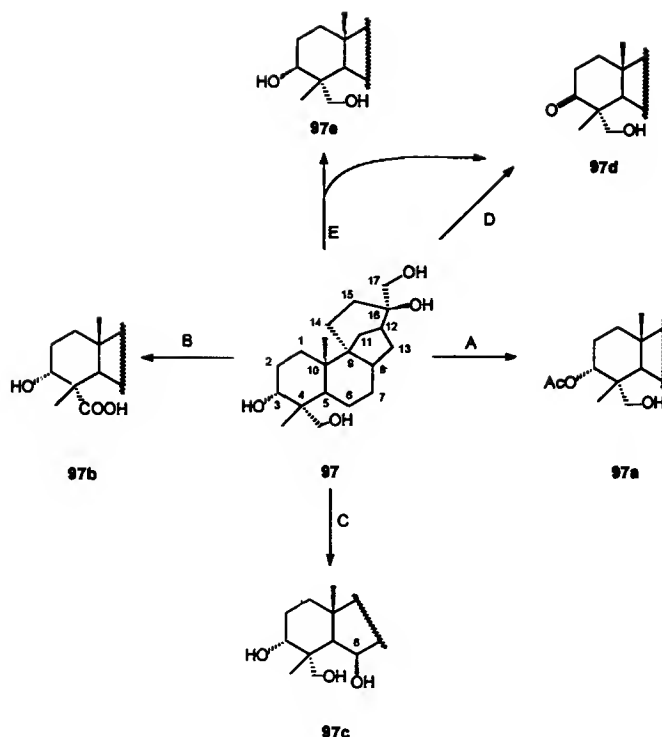


Esquema 3. Resumo da biossíntese dos ácidos jasmônico (91) e 7-isojasmônico (92) (da referência 69).



Esquema 4. Biotransformação dos diterpenos 94 e 95 pelo fungo *Gibberella fujikuroi* (Um intermediário tipo 96 pode promover a formação da função 11,16-epoxi durante o processo de isolamento).⁷¹

A = *Scopulariopsis constanti*;
 B = *Trichothecium roseum*;
 C = *Streptomyces punipalus*;
 D = *Streptomyces guiscus*;
 E = *Chaetomium funiculatum*.



Esquema 5. Biotransformações seletivas do diterpeno 97 por organismos vivos⁷².

O acompanhamento de componentes ativos durante os processos de isolamento tem sido adotado com bastante frequência nos últimos anos. Esta metodologia destina-se especificamente ao isolamento de substâncias com atividade biológica, podendo desprezar, em alguns casos, a existência de precursores inativos presentes em maior percentagem que podem ser transformados no produto ativo por reações simples de laboratório. Obviamente, outras disciplinas e atividades de pesquisa baseadas no quimismo dos organismos vivos, especialmente sistemática, evolução e ecologia químicas, podem sofrer com a conseqüente ausência de dados essenciais, que poderiam contribuir para a compreensão dos processos da natureza e seus eventos.

Uma melhor compreensão da vida e da natureza impelem as ciências biológicas, naturais e exatas para uma convergência interdisciplinar que obrigará à alteração dos limites adotados ao longo do tempo para as disciplinas correspondentes. As dificuldades devem ser administradas com sabedoria e humildade, evitando-se confrontos destrutivos, especialmente quando a percepção evolutiva diagnosticar as tendências retrógradas que imperam com relativa frequência na convivência acadêmica. As perspectivas de cada uma das áreas envolvidas não serão necessariamente bloqueadas pelo interesse interdisciplinar. **Os biólogos precisarão conhecer mais química e os químicos mais biologia.**

As administrações universitárias (nos eixos de atividades meio e fim) poderão contribuir para este processo evolutivo através de ações que conduzam a uma alteração modernizante nas atuais estruturas ineficientes, burocratizadas, corporativistas e debilitadas por acordos da mediocridade.

Persistindo as atuais dificuldades de eliminação dos incompetentes e improdutivos, assume importância a criação de departamentos acadêmicos de ensino de graduação, onde todos os docentes participem, e departamentos de pesquisa e pós-graduação, constituídos por docentes titulados e envolvidos produtivamente com atividades de pesquisa e/ou pós-graduação.

Os docentes com méritos (competência e produtividade) para participar dos departamentos de pesquisa e pós-graduação podem pertencer a diferentes departamentos acadêmicos de ensino de graduação.

Mesmo imaginando as dificuldades de implementação deste sistema, pode-se antecipar uma série de benefícios para os departamentos de pesquisa e pós-graduação no sistema universitário brasileiro, tais como: evitar interferências individuais e colegiadas; eliminar as influências de endogenia; facilitar a criação de critérios para a absorção e permanência de docentes; facilitar intercâmbio interdisciplinar; aplicação de recursos com maior eficiência.

REFERÊNCIAS

1. Buckingham, J. (Editor); "Dictionary of Natural Products", Chapman & Hall, London (1993).
2. Chadwick, D. J.; Marsh, J. (Editors); "Bioactive Compounds from Plants", John Wiley, New York (1990).
3. Wagner, H.; Wolff, P. (Editors); "New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutic Activity", Springer-Verlag, New York (1977).
4. Cody, V.; Middleton Jr., E.; Harborne, J. B. (Editors); "Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological and Structure-Activity Relationships", Alan R. Liss, New York (1987, Second Printing).
5. Teranishi, R.; Buttery, R.G.; Sugisawa, H. (Editors); "Bioactive Volatile Compounds from Plants", ACS Symposium Series No. 525, American Chemical Society Publications, Washington-D.C. (1993).
6. Kinghorn, A.D.; Balandrin, M.F. (Editors); "Human Medicinal Agents from Plants", ACS Symposium Series No. 534, American Chemical Society Publications, Washington-D.C. (1993).
7. Hedin, P. A. (Editor); "Naturally Occurring Pest Bioregulators", ACS Symposium Series No. 449, American

- Chemical Society Publications, Washington-D.C. (1991).
8. Cutler, H.G. (Editor); "Biologically Active Natural Products: Potential Use in Agriculture", ACS Symposium Series No. 380, American Chemical Society Publications, Washington-D.C. (1989).
 9. Arnason, J.T.; Philogene, B.J.R.; Morand, P. (Editors); "Insecticides of Plant Origin", ACS Symposium Series No. 387, American Chemical Society Publications, Washington-D.C. (1989).
 10. Steiner, R.P. (Editor); "Folk Medicine: The Art and the Science", American Chemical Society Publications, Washington-D.C. (1986).
 11. Hall, S.; Strichartz, G. (Editors); "Marine Toxins: Origin, Structure, and Molecular Pharmacology", ACS Symposium Series No. 418, American Chemical Society Publications, Washington-D.C. (1990).
 12. Harborne, J.B.; Baxter, H. (Editors); "Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants", Taylor & Francis, UK (1993).
 13. Handa, S. S.; Sharma, A.; Chakraborti, K. K.; *Fitoterapia*, (1986), LVII, 307.
 14. Gottlieb, O.R.; Mors, W.B.; *J.Agric.Food Chem.*, (1980), 28, 196.
 15. Balandrin, M. F.; Klocke, J. A.; Wurtele, E. S.; *Science*, (1985), 228, 1154.
 16. Alcaraz, M. J.; Jiménez, M. J.; *Fitoterapia*, (1988), LIX, 25.
 17. Evans, R. M.; "The Chemistry of the Antibiotics used in Medicine", Pergamon Press, Oxford (1965).
 18. Richards, J. H.; Cram, D. J.; Hammond, G. S.; "Elements of Organic Chemistry", McGraw-Hill Book Company, New York (1967).
 19. Bounds, D. G.; Pope, G. S.; *J. Chem. Soc.*, (1960), 3696.
 20. Bradbury, R. B.; White, D. E.; *Vitamins and Hormones*, (1954), 12, 207.
 21. Nair, M. S. R.; Basile, D. V.; *J. Nat. Prod.*, (1993), 56, 1559.
 22. Miles, D. H.; Tunsuwan, K.; Chittawong, V.; Hedin, P. A.; Kokpol, U.; Ni, C.-Z.; Clardy, J.; *J. Nat. Prod.*, (1993), 53, 1590.
 23. Stevens, G. L.; Singhal, G. H.; *J. Org. Chem.*, (1964), 29, 34.
 24. El-Zahraa, F.; El-Bosil, S.; El-Sayed, M.; Goheim, K. M.; Khalifa, M.; *Pharmazie*, (1979), 34, 12.
 25. Taniguchi, M.; Kubo, I.; *J. Nat. Prod.*, (1993), 56, 1539.
 26. Bloomfield, M. M.; "Chemistry and the Living Organism" (5th edition), John Wiley, New York (1992).
 27. Nelson, N. A.; Kelly, R. C.; Johnson, R. A.; *Chem. Eng. News*, (1982), 60, 30.
 28. Castro, M. S. de A.; *Ciência Hoje*, (1985), 3, 58.
 29. Lee, K.-H.; Imakura, Y.; Sumida, Y.; Wu, R.-Y.; Hall, I. H.; Huang, H.-C.; *J. Org. Chem.*, (1979), 44, 2180.
 30. Putnam, A. R.; *Chem. & Eng. News*, (1983), 61, 34.
 31. Pereira, R. C.; *Ciência Hoje*, (1993), 16, 37.
 32. Almeida, F. S. de; *Ciência Hoje*, (1990), 11, 38.
 33. Stine, W. R.; *J.Chem.Ed.*, (1986), 63, 603.
 34. Vilela, E. F.; Ferreira, J. T. B.; Gasparotto, J. V.; Moura, J. I. L.; *Ciência Hoje*, (1989), 10, 32.
 35. Harborne, J. B.; "Introduction to Ecological Biochemistry", Academic Press, London (1977).
 36. Hu, C.-Q.; Chen, K.; Shi, Q.; Kilkuskie, R.E.; Cheng, Y.-C.; Lee, K.-H.; *J. Nat. Prod.*, (1994), 57, 42.
 37. Sousa, M. P. de; Matos, M. E. O.; Matos, F. J. de A.; Machado, M. I. L.; Craveiro, A. A.; "Constituintes Químicos Ativos de Plantas Medicinais Brasileiras", Imprensa Universitária da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (1991).
 38. Matos, F. J. de A.; "Plantas Medicinais - Guia de Seleção e Emprego de Plantas Medicinais do Nordeste do Brasil", vol. I e II, Imprensa Oficial do Ceará (1989).
 39. Toma, H. E.; "Química Bioinorgânica", Secretaria-Geral da Organização dos Estados Americanos - Programa Regional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Washington-D.C. (1984).
 40. Caton, M. P. L.; *Tetrahedron*, (1979), 35, 2705.
 41. Goto, T.; Iso, S.; Nakanishi, K.; Natori, S.; Nozoe, S.; "Natural Products Chemistry", vol. I, Academic Press, New York (1974).
 42. Pine, S. H.; Hendrickson, J. B.; Cram, D. J.; Hammond, G. S.; *Organic Chemistry* (4th edition), McGraw-Hill, Tokyo (1980).
 43. Gottlieb, O. R.; "Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology", Springer-Verlag, Berlin (1982).
 44. Schreiber, S.; *Chem. & Eng. News*, (1992), 70, 22.
 45. Krassner, M. B.; *Chem. & Eng. News*, (1983), 61, 24.
 46. Zurer, P. S.; *Chem. & Eng. News*, (1983), 61, 22.
 47. Skinner, K. J.; *Chem. & Eng. News*, (1991), 69, 24.
 48. Seltzer, R.; *Chem. & Eng. News*, (1986), 64, 25.
 49. Hosler, D. M.; Mikita, M. A.; *J. Chem. Ed.*, (1987), 64, 328.
 50. Green, M. B.; Bell, E. A.; Stipanovic, R. D.; Williams, H. J.; Gregory, P.; Tingey, W. M.; Jacobson, M.; Larson, R. O.; Gustine, D. L.; *Chem. & Eng. News*, (1985), 63, 46.
 51. Campbell, W. C.; Fisher, M. H.; Stapley, E. O.; Albert-Schönberg, G.; Jacob, T. A.; *Science*, (1983), 221, 823.
 52. Solé-Cava, A.M.; Kelecom, A.; *Ciência Hoje*, (1988), 8, 18.
 53. Cruz, L. C. H. da; Rosa, C. A. da; R. Braz-Filho, R.; *Rev. Bras. Med. Vet.*, (1985), 7, 72.
 54. Braga, R.; "Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará" (2ª Edição), Imprensa Oficial, Fortaleza, Ceará (1960).
 55. Carvalho, M. G. de; Braz-Filho, R.; Santos, M. L. dos; Magalhães, G. C. de; *J. Braz. Chem. Soc.*, 1993, 4, 178.
 56. Lee, K.-H.; Hayashi, N.; Okano, M.; Hall, I. H.; Wu, R. Y.; McPhail, A. T.; *Phytochemistry*, (1982), 21, 1119.
 57. França, T. C. C.; Gomes, M. P.; Morais, A. A.; Braz-Filho, R.; *Resumos-SBQ*, (1993), PN-79. A estrutura descrita no resumo (2-hidroxi-4-metoxi) foi reformulada para 4-hidroxi-2-metoxi e apresentado no poster da mesma reunião anual da SBQ.
 58. Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Rodriguez, I.; Maqueda, M.; *J. Nat. Prod.*, (1993), 56, 1737.
 59. Cragg, G. M.; Schepartz, S. A.; Suffness, M.; Grever, M. R.; *J. Nat. Prod.*, (1993), 56, 1657.
 60. Kingston, D. G. I.; "Taxol, an Exciting Anticancer Drug from *Taxus brevifolia*" em "Human Medicinal Agents from Plants" (Kinghor, A. D. and Balandrin, M. F., editors), ACS Symposium Series nº 534, American Chemical Society Publications, Washington-D.C. (1993), pp. 138-148.
 61. Borman, S.; *Chem. & Eng. News*, (1994), 72, 32.
 62. Klayman, D. L.; "Artemisia annua - From Weed to Respectable Antimalarial Plant" em "Human Medicinal Agents from Plants" (Kinghor, A. D. and Balandrin, M. F., editors), ACS Symposium Series nº 534, American Chemical Society Publications, Washington-D.C. (1993), pp. 242-255.
 63. O'Sullivan, D. A.; *Chem. & Eng. News*, (1986), 71, 10.
 64. Brennan, M. B.; *Chem. & Eng. News*, (1993), 71, 51.
 65. Balzani, V.; Editorial da EPA Newsletter 43, nov. 1991. O Prof. Walter Colli, Instituto de Química (IQ) da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, traduziu este editorial e foi publicado na *Agenda-IQ-USP* (15/03/92).
 66. Mônaco, L. (Presidente da FINEP); *Jornal da Ciência Hoje* - SBPC, (1994), nº 292.
 67. Guimarães, R.; *Jornal da Ciência Hoje* - SBPC, (1994), nº 295.

68. Abe, N.; Enoki, N.; Nakakita, Y.; Uchida, H.; Nakamura, T.; Munakata, M.; *CA Selects: Novel Natural Products*, (1993), Issue 22, 23.
69. Michl, J. (Editor): "Marine Natural Products Chemistry", *Chem. Rev.*, (1993), 93, 1671.
70. Hamberg, M.; Gardner, H. W.; *Biochim. Biophys. Acta*, (1992), 1165, 1. Citação na referência 67.
71. Fraga, B. M.; Hernandez, M. G.; Garcia - Tellado, F.; González, P.; Perales, A.; *Phytochemistry*, (1993), 34 133.
72. Ipsen, J.; Fusca, J.; Forkova, A.; Rojazza, J.P.; *J. Org. Chem.*, (1982), 47, 3278.
73. Mahato, S. B.; Banerjee, S.; *Phytochemistry*, (1985), 24, 1403.
74. Dixon, R. A.; Lamb, C. J.; "Secondary Products from Plant Tissue Culture" (Charlowood, B.V.; Rhodes, M.J.C., eds.), Oxford Science Publications, Oxford (1990).

2. A PEREGRINAÇÃO DE UM PACATUBANO PELA QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS

Durante o curso de **graduação** em Agronomia, concluído em 1962, utilizei 3 anos (1960-1962) de bolsa de Iniciação Científica em Química (a leitura do livro de Química Geral de Linus Pauling foi a primeira tarefa) concedida pela Comissão Central de Pesquisas da Universidade Federal do Ceará, por indicação do Prof. José Wilson de Alencar (Professor de Química Orgânica) e aceitação do Prof. Mateus Ventura (Professor de Bioquímica e Diretor do Instituto de Química Agrícola-Escola de Agronomia-UFC).

A minha peregrinação começou por um "Curso de Especialização em Fitoquímica Básica", oferecido pelo Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), Manaus-Amazonas, durante o período de 09/01/1963 a 09/03/1963, com os Professores Otto Richard Gottlieb e Mauro Taveira Magalhães. Para a participação nesse curso, a Comissão Central de Pesquisa-UFC concedeu uma bolsa de Assistente de Pesquisa e passagem aérea de "Caravelle".

Em julho de 1963, já como **Instrutor de Ensino Superior** da UFC a partir de 15/04/63, lotado no Instituto de Química e Tecnologia da UFC, fui liberado para participar de curso oferecendo disciplinas de métodos modernos de análise orgânica (U.V. e Visível, I.V. RMN ¹H e E.M. e cromatografia de gás), na Divisão de Tecnologia Agrícola e Alimentar-Jardim Botânico, Rio de Janeiro, com os Professores Otto Richard Gottlieb, Mauro Taveira Magalhães e outros.

No início de 1965, recebi autorização de afastamento para iniciar, no mês de março, o curso de **Mestrado em Química Orgânica** - Química de Produtos Naturais, no Departamento de Química da Universidade de Brasília (UnB).

No 2º semestre do mesmo ano, o grupo envolvido com a Química de Produtos Naturais, coordenado pelo Prof. Otto Richard Gottlieb, defrontou-se com a expansão das ações ditatoriais impondo restrições adicionais nas liberdades acadêmicas e democráticas, atingindo toda a comunidade universitária, o que inviabilizou a nossa permanência naquela instituição pública de ensino superior. Este ambiente desencadeou o pedido de demissão de cerca de duzentos e dez professores¹, compelidos pela opressão e para evitar a convivência com o processo comandado pelo poder autoritário que se instalou no governo federal para dominar destrutivamente o sistema universitário revolucionário adotado na Universidade de Brasília (UnB).

A grande maioria dos demissionários demonstrou fidelidade aos princípios acadêmicos e democráticos mesmo sem ter lugar garantido para o desempenho das suas atividades profissionais. Assim, o grupo de Química de Produtos Naturais - Química Orgânica, constituído por quatro professores e dez alunos de pós-graduação, saiu de Brasília em novembro de

1965. Cinco alunos de pós-graduação e um docente assumiram o destino para continuar as atividades na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte-MG, um desistiu do curso e continuou residindo em Brasília e o restante foi recebido temporariamente pelo Centro de Pesquisas em Produtos Naturais (CPPN), atualmente Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais (NPPN), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Praia Vermelha, Rio de Janeiro-RJ.

Durante o período de dezembro de 1965 a fevereiro de 1966, o grupo do Rio permaneceu na expectativa de acolhida pela **Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)**, Itaguaí-RJ, quando os Professores Otto Richard Gottlieb e Fausto Aita Gai (docente da UFRRJ) mantiveram contato com o Reitor Paulo Dacorso Filho. A elevada compreensão do Professor Fausto e do Reitor Dacorso possibilitou a conquista (março de 1966) de espaço no Departamento de Tecnologia - Pavilhão de Química (PQ) para funcionamento do curso de Pós-graduação em Química Orgânica - Química de Produtos Naturais, onde permanece até hoje.

No período de 1973 a 1975 as atividades do curso tornaram-se bastante reduzidas, em decorrência das exigências das atividades do Coordenador, Prof. Otto Richard Gottlieb, no Laboratório de Produtos Naturais do Instituto de Química (IQ) da Universidade de São Paulo (USP). O funcionamento desse laboratório, iniciado em julho de 1967 após convite formulado ao Professor Otto (coordenador) e contando com a minha participação como Chefe e como professor de pós-graduação (RMN e EM), durante o período de julho de 1967 a março de 1970, alcançou desempenho em ensino de pós-graduação e atividades de pesquisa, que passou a exigir maior permanência do Professor Otto na Instituição.

Em 1975, tornou-se possível a minha liberação da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza-CE, após completo período igual ao utilizado para concluir o Doutorado (UFRRJ, 1971, sob orientação do Professor Otto Richard Gottlieb) e contar com a concordância dos professores do Setor de Química Orgânica - Departamento de Química Orgânica e Inorgânica - UFC, para desenvolver as atividades profissionais no Departamento de Química - Instituto de Ciências Exatas (ICE) - UFRRJ, dando continuação e reativando os trabalhos de pesquisa e pós-graduação através de convite e empenho do Reitor Fausto Aita Gai. Atualmente o **Curso de Pós-graduação em Química Orgânica - UFRRJ** conta com oito doutores (seis com pós-doutorado) e quatro mestres (dois escrevendo tese de doutorado e um concluindo parte experimental de tese) e oferece Mestrado (nível A- CAPES) e Doutorado (autorizado o funcionamento a partir de março de 1994 pela CAPES) com linhas de pesquisa em Química de Produtos Naturais, Síntese Orgânica, Fotoquímica e Físico-Química Orgânica.

Os resultados apresentados neste tópico envolveram também trabalhos desenvolvidos em colaboração com pesquisadores de outras instituições: trabalhos publicados em revistas nacionais (49) e estrangeiras (75)²⁻¹²⁶, dois livros (1ª e 2ª edições)^{127,128}, e um capítulo de livro¹²⁹, além da tese de doutoramento¹³⁰.

Nos processos de isolamento e purificação das substâncias naturais e seus derivados utilizou-se principalmente métodos cromatográficos e cristalizações.

A elucidação estrutural dos constituintes orgânicos dos vegetais estudados envolveu principalmente a análise de dados fornecidos por espectros na região do ultra-violeta (UV) e visível, do infra-vermelho (IV), de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono-13 (RMN ¹³C)-uni (1D) e bidimensional (2D) e de massas (EM) das substâncias naturais e, quando necessário, de seus derivados obtidos por acetilação, metilação, redução, oxidação e degradação.

Em torno de 379 substâncias naturais (Tabelas 1 a 30)²⁻¹⁰⁰ e seus derivados foram descritas principalmente nos trabalhos publicados em periódicos nacionais (28 publicações) e estrangeiros (71 publicações)²⁻¹⁰⁰ e comunicações (306, incluindo algumas de síntese) apresentadas em reuniões científicas, sendo significativo o número de substâncias inéditas.

Os trabalhos publicados, contando com a participação de vários colaboradores, mostram representantes de diversas classes de substâncias naturais. As substâncias, isoladas de espécies vegetais estão tabeladas de acordo com a origem biogenética e esqueletos de: benzoatos (Tabela 1), xantonóides (Tabela 2), cumarinóides (Tabela 3), derivados de cinamoila (Tabela 4), α -lactonas (Tabela 5), estilbenóides (Tabela 6), α -pironóides (Tabela 7), lignóides (Tabela 8), chalconóides (Tabela 9), flavanonóides (Tabela 10), flavonóides (Tabela 11), flavanóides (Tabela 12), virolanóides (Tabela 13), isoflavonóides (Tabela 14), isoflavanonóides (Tabela 15), pterocarpanóides (Tabela 16), rotenóides (Tabela 17), isoflavanóides (Tabela 18), flavonóides diméricos (Tabela 19), neoflavonóides (Tabela 20), diarileptanóides (Tabela 21), alcalóides derivados de fenilalanina (Tabela 22), alcalóides derivados de triptofano (Tabela 23), antraquinonóides (Tabela 24), policetídeos (Tabela 25), sesquiterpenóides e iridóides (Tabela 26), diterpenóides (Tabela 27), triterpenóides (Tabela 28), esteróides (Tabela 29) e diversos (Tabela 30). Nas Tabelas 1 a 30 não constam os derivados obtidos das substâncias naturais relacionadas²⁻¹⁰⁰.

A Tabela 31 resume as espécies vegetais estudadas, definindo-se família, subfamília, ordem, subordem, classe e subclasse de acordo com Engler¹³¹.

O número de pós-graduados titulados (43) resultou de orientação e co-orientação no Curso de Pós-graduação em Química Orgânica da UFRRJ (Mestrado: 20) e co-orientações em outras instituições públicas de ensino superior do Brasil (Mestrado: 18; Doutorado: 5), além da participação em 83 bancas examinadoras de pós-graduação no país.

As atividades de pesquisa que proporcionaram os resultados publicados em trabalhos, comunicações científicas e teses desenvolveram-se, de início, em laboratórios dotados de infraestrutura mínima e contaram com modestos recursos financeiros, obtidos principalmente através de auxílios concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT). Os auxílios concedidos por estes órgãos de fomento permitiram a aquisição de material de consumo e equipamento [reator fotoquímico, cromatógrafo de gás e espectrômetros U.V-visível, IV e RMN ¹H (60 MHz)], além de evaporadores rotativos, aparelho para ponto de fusão e

de outros materiais permanentes utilizados comumente em laboratórios de química de produtos naturais-química orgânica. Assim, durante muito tempo os espectros de massas e de RMN (¹H: 100 MHz; ¹³C: 25,2 MHz) foram obtidos em outras instituições nacionais e estrangeiras. A Universidade de Sheffield, Inglaterra, por gentileza do Professor W. D. Ollis, e a Central Analítica do Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais-UFRJ, por gentileza dos Professores P. Baker e Antonio Jorge R. Silva, foram as instituições que mais contribuíram para a execução destes serviços.

Mais recentemente, um aparelho de RMN (¹H: 200 MHz; ¹³C: 50,3 MHz), modelo AC-200 da Bruker, com capacidade para exploração de técnicas modernas através de experiências uni- (1D) e bidimensional (2D), foi adquirido em 1988 (PADCT-I) e, em 1993, um espectrômetro de massa da Hewlett Packard (HP) acoplado a cromatógrafo de gás, recebido após carta enviada ao Ministro de Ciência e Tecnologia (MCT) e as despesas alfandegárias no Brasil alcançarem aproximadamente 40% de seu preço (PADCT-II).

A investigação de atividades biológicas, de maneira sistemática, das substâncias isoladas e caracterizadas, foi prejudicada pela falta de compreensão de órgãos de fomento (FINEP-CNPq), dificultando a implementação do "Plano Integrado de Botânica, Farmacologia e Química de Produtos Naturais" apresentada (1978) por um grupo de pesquisadores vinculados a instituições brasileiras. A implementação desse plano como proposto naquela época teria permitido a descoberta de diversas substâncias naturais com atividade biológica e, conseqüentemente, fortalecido o país para os debates e intercâmbios científicos com grande centros internacionais interessados na exploração de plantas brasileiras, evitando-se a arrogância dominadora como a revelada pelo Centro de Pesquisas Frederick-Maryland-U.S.A. nas plantas amazônicas através do Jornal do Brasil - RJ (14/01/1986): "Plantas anticancerígenas serão estudadas nos EUA". Em quaisquer circunstâncias, a relevância científica e socio-econômica deste tipo de assunto não deve implicar em concessão que comprometa os interesses soberanos do povo brasileiro.

A ciência não tem pátria mas os pesquisadores têm nacionalidade e devem contribuir para o desenvolvimento autônomo do país.

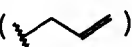
O culto à "racionalidade econômica", alimentado pelos sucessivos governos brasileiros, inclusive de forma surpreendente pelos sonhados governos civis, provocou redução dos investimentos para investigação na área das ciências básicas fundamentais, proporcionando o surgimento de bibliotecas desatualizadas, laboratórios empobrecidos e mal equipados e infraestrutura inadequada. Os equipamentos de grande porte, essenciais para o desenvolvimento das atividades de pesquisa em química de produtos naturais, foram concedidos para um número reduzido de centros de pesquisa, centralizando-se inclusive até o uso de alguns aparelhos de custo relativamente baixo e de utilização rotineira. Além da inaceitável escassez de aparelhagem, verificaram-se também dificuldades financeiras e burocráticas para manutenção e recuperação de equipamentos. A área de química convive ainda com uma grande demanda reprimida de equipamentos. A distância da realidade atingida por outros países até mesmo do terceiro mundo, continua produzindo insatisfações, inquietações e desestímulos, contribuindo inegavelmente para diminuir o ritmo das atividades de pesquisa desenvolvidas no país.

As atividades de pesquisa dos químicos de produtos naturais no Brasil mantiveram-se vinculadas historicamente à formação de recursos humanos, especialmente a nível de pós-graduação (Mestrado e Doutorado), contribuindo significativamente para o fortalecimento do quadro de professores-pesquisadores vinculados a diversas instituições de ensino superior.

ABREVIÇÕES UTILIZADAS NAS TABELAS 1 A 30.

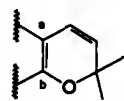
Ac acetila ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$)

Aç açúcar não identificado

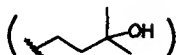
Al alila ()

Ar arila (fenila substituída)

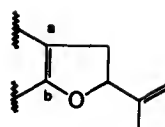
Ara arabinopiranosil

Dmp \rightarrow 0 
= 2,2-dimetilpirano
a \rightarrow b, Dmp \rightarrow 0

Gl glicopiranosil

Hmb hidroximetilbutil ()

Me metil

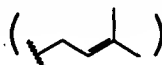
Mvf \rightarrow 0 
= 2-(2-propenil)-diidrofurano
a \rightarrow b, Mvf \rightarrow 0

Mp 3,4-metilenodioxifenila

Oci *E*-cinamoila

OM metoxila

Pi piperonila = 3,4-metilenodioxifenila

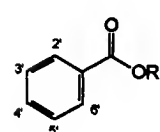
Pre prenila ()

Ra ramnopiranosil

Tp 3,4,5-trimetoxifenila

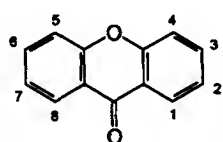
Ve veratrila = 3,4-dimetoxifenila

Tabela 1. Benzoatos.

									
	R	2'	3'	4'	5'	6'	Espécie	Família	Referência
I	ϕCH_2	OH				H	<i>Aniba ferrea</i>	LAU	31
	ϕCH_2	OM				H	<i>Aniba ferrea</i>	LAU	31
	ϕCH_2	OM				OM	<i>Aniba ferrea</i>	LAU	31
	ϕCH_2	H				H	<i>Aniba santalodora</i>	LAU	34
	Et*		OH	OH	OH		<i>Byrsonima variabilis</i>	MAL	75
	H		OM	OH			<i>Lippia sidoides</i>	VER	64
	H		OH	OH	OH		<i>Simaba obovata</i>	SIM	83
II							<i>Combretum sp.</i>	COMB	91
III							<i>Auxemma oncocalyx</i>	BOR	92
IV							<i>Auxemma oncocalyx</i>	BOR	92

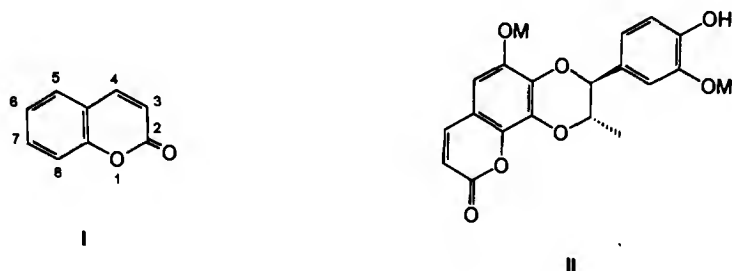
*Artefato formado durante o processo de extração com EtOH.

Tabela 2. Xantonóides.

										
1	2	3	4	5	6	7	8	Espécie	Família	Referência
OH				OH				<i>Rheedia gardneriana</i>	GUT	2,26
OH						OH		<i>Rheedia gardneriana</i>	GUT	2,26
OH				OM	OH	OH		<i>Rheedia gardneriana</i>	GUT	2,26
OM		O \leftarrow Dmp			OH	OH		<i>Lorostemon coelhoi</i>	GUT	10
								<i>Lorostemon negrensis</i>	GUT	10
OM	OM	OM			OM	OM		<i>Polygala spectabilis</i>	POL	23
OM	OH	OM			O-CH ₂ -O			<i>Polygala spectabilis</i>	POL	23

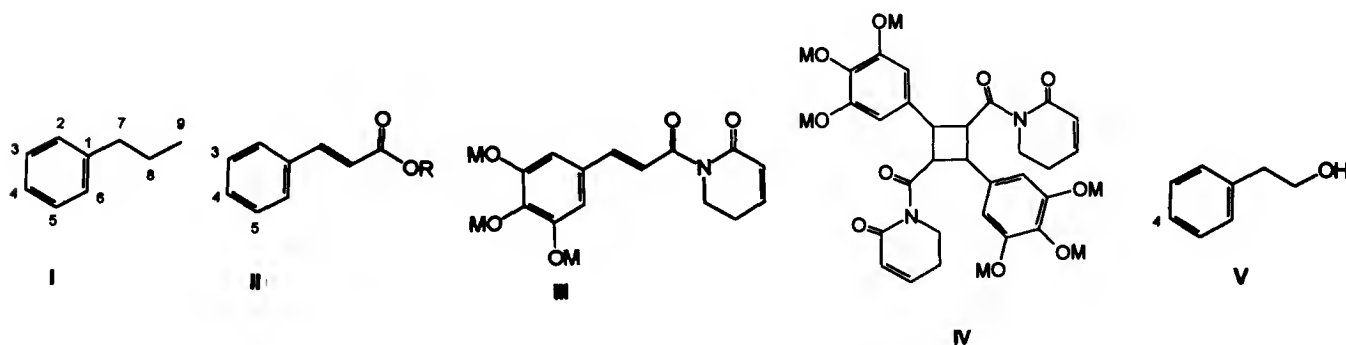
OM	OM	OM			O-CH ₂ -O	<i>Polygala spectabilis</i>	POL	23
OH				OH	OM	<i>Tovomita brasiliensis</i>	GUT	44
OH	Dmp→O			Pre	OH	<i>Tovomita pyrifolium</i>	GUT	48
OH		OM	OM	OH		<i>Tovomita pyrifolium</i>	GUT	48
OH	Dmp→O			Pre	OM	<i>Tovomita pyrifolium</i>	GUT	48
OH	Pre	OH		Pre	OH	<i>Tovomita pyrifolium</i>	GUT	48
OH	Dmp→O			Pre	OH	<i>Tovomita pyrifolium</i>	GUT	48
OH	Dmp→O				OH	<i>Tovomita pyrifolium</i>	GUT	48

Tabela 3. Cumarinóides.



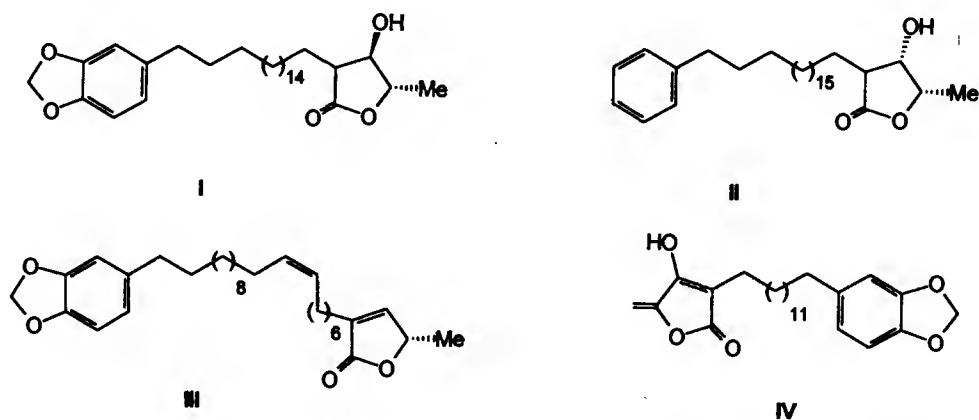
	5	6	7	8	Espécie	Família	Referência
I			O←Dmp		<i>Naucleopsis caloneura</i>	MOR	6
		Dmp→O			<i>Brosimum rubescens</i>	MOR	7
		Pre	OH		<i>Brosimum rubescens</i>	MOR	7
		Pre	OM	OH	<i>Brosimum rubescens</i>	MOR	7
	Pre	Pre	OM	OH	<i>Brosimum rubescens</i>	MOR	7
		Dmp→O		OM	<i>Brosimum rubescens</i>	MOR	7
		OM	OM		<i>Licaria armeniaca</i>	LAU	40
		OM	OH	OH	<i>Jatropha elliptica</i>	EUP	89
II					<i>Jatropha elliptica</i>	EUP	89

Tabela 4. Derivados de Cinamoíla.



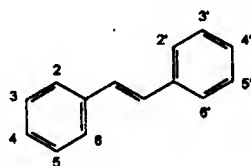
Tipo	2	3	4	5	7	8	R	Espécie	Família	Referência
I	OM	OM	O-CH ₂ -O			Δ		<i>Aniba ferrea</i>	LAU	31
				OM		Δ		<i>Ocotea cymbarum</i>	LAU	67
	OM	O-CH ₂ -O		OM		Δ		<i>Ocotea cymbarum</i>	LAU	67
	OM	OM	OH	OM		Δ		<i>Ocotea cymbarum</i>	LAU	67
	OM	O-CH ₂ -O		OM	OH	OH		<i>Ocotea cymbarum</i>	LAU	67
		OM	OM	OM				<i>Croton nepetaefolius</i>	EUP	79
II		OM	OM	OM			H	<i>Piper tuberculatum</i>	PIP	37
		OM	OH				(CH ₂) ₃₄ CH ₃	<i>Jatropha elliptica</i>	EUP	89
III								<i>Piper tuberculatum</i>	PIP	37
IV								<i>Piper tuberculatum</i>	PIP	37
V			OH					<i>Simaba obovata</i>	SIM	83

Tabela 5. γ -Lactonas.



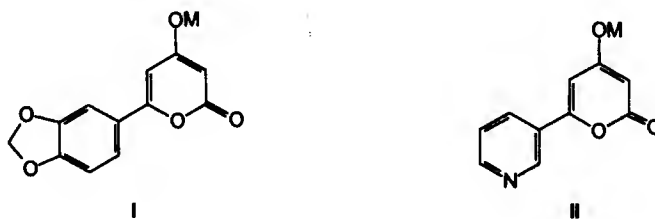
Tipo	Espécie	Família	Referência
I	<i>Iryanthera juruensis</i>	MYR	45
	<i>Iryanthera ulei</i>	MYR	
II	<i>Iryanthera grandis</i>	MYR	45
III	<i>Iryanthera juruensis</i>	MYR	45
IV	<i>Iryanthera elliptica</i>	MYR	32,55

Tabela 6. Estilbenóides.



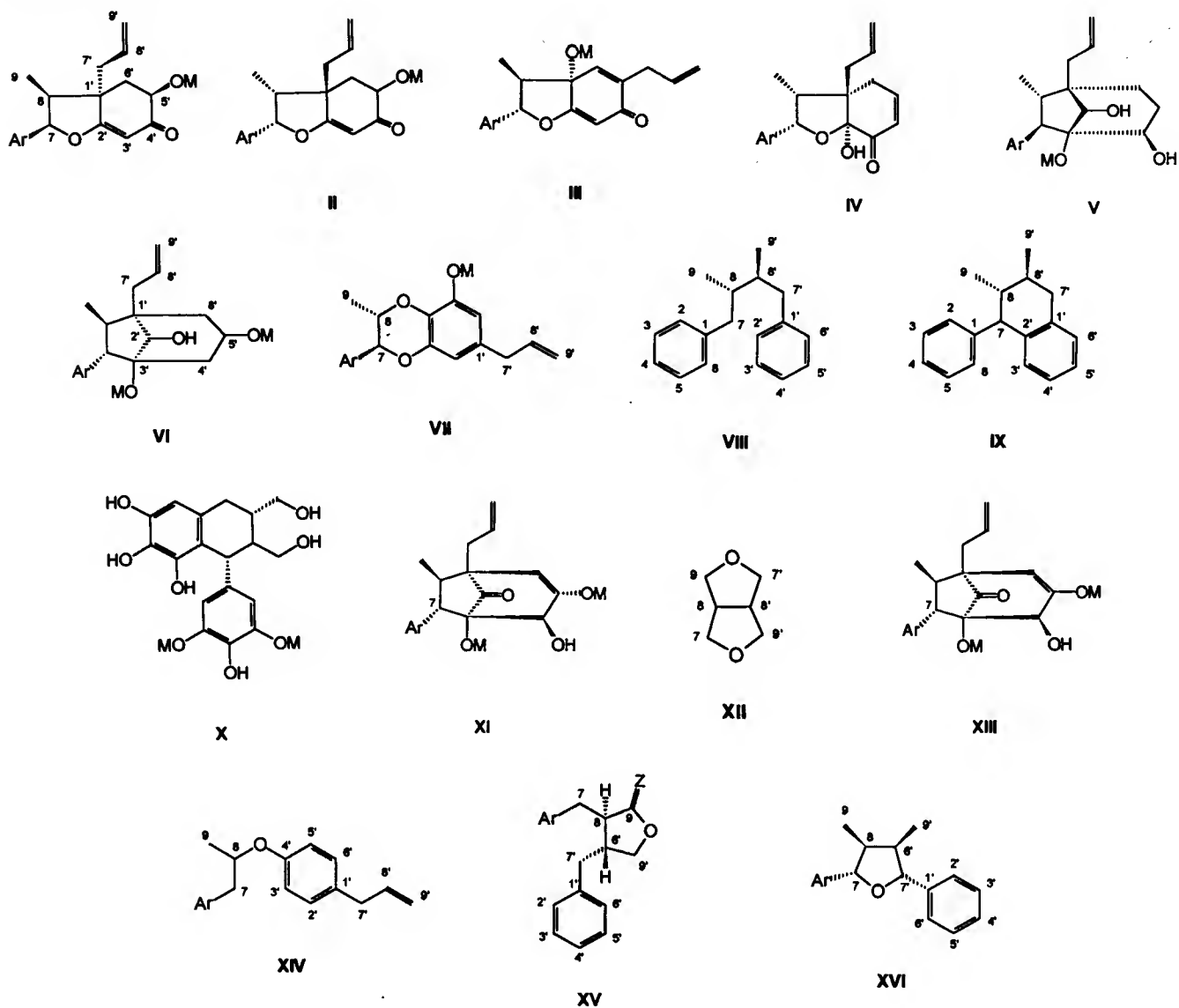
3	4	5	4'	Espécie	Família	Referência
OM	Pre	OM		<i>Derris rariflora</i>	LEP	13
OM	Pre	OM		<i>Derris floribunda</i>	LEP	14
OM	Pre	OM	OM	<i>Derris floribunda</i>	LEP	14
OH		OM		<i>Virola venosa</i>	MYR	22,26
OH		OH	OH	<i>Centrolobium tomentosum</i>	LEP	70

Tabela 7. α -Pironóides.



Tipo	Espécie	Família	Referência
I	<i>Aniba rosaeodora</i>	LAU	25
II	<i>Aniba rosaeodora</i>	LAU	25

Tabela 8. Lignóides.

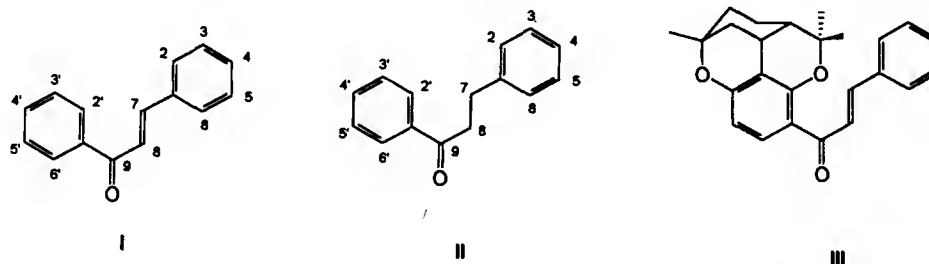


Tipo	Ar	3	4	7	9	3'	4'	5'	7'	Espécie	Família	Referência
I	Ve									<i>Ocotea porosa</i>	LAU	8 ^a
II	Pi									<i>Aniba ferrea</i>	LAU	31
	Mp									<i>Aniba ferrea</i>	LAU	31
III	Tp									<i>Nectandra sp.</i>	LAU	30
IV	Pi									<i>Aniba ferrea</i>	LAU	31
	Mp									<i>Aniba ferrea</i>	LAU	31
V	Pi							OM		<i>Licaria rigida</i>	LAU	41,51
	Pi							=O		<i>Licaria rigida</i>	LAU	41
VI	Pi						=O	Δ		<i>Licaria armeniaca</i>	LAU	40
	Mp						OH			<i>Aniba ferrea</i>	LAU	31
	Mp						OH	Δ		<i>Ocotea costulatum</i>	LAU	69
	Mp						=O	Δ		<i>Aniba ferrea</i>	LAU	31
VII	Tp									<i>Licaria rigida</i>	LAU	41,51
										<i>Ocotea costulatum</i>	LAU	69
	Pi									<i>Licaria rigida</i>	LAU	41,51
VIII		OM	OH			OM	OH			<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	49
IX		O-CH ₂ -O	OH			O-CH ₂ -O				<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	49
		O-CH ₂ -O	OH			O-CH ₂ -O			=O	<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	49
		OM	OH			OM	OH			<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	49
		O-CH ₂ -O				OM	OH			<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	49
X										<i>Ocotea cymbarum</i>	LAU	67

XI	Mp							<i>Ocotea costulatum</i>	LAU	69
XII		Ve						<i>Licaria armeniaca</i>	LAU	40
XIII	Mp							<i>Ocotea costulatum</i>	LAU	69
XIV	Mp			OM	OM			<i>Aristolochia birostris</i>	ARI	73
	Pi			OM	OM			<i>Aristolochia birostris</i>	ARI	73
	Tp			OM	OM			<i>Aristolochia birostris</i>	ARI	73
	Mp	OH		OM	OM			<i>Aristolochia birostris</i>	ARI	73
XV	Pi		=O	O-CH ₂ -O				<i>Aristolochia birostris</i>	ARI	73
	Pi		β-OH	O-CH ₂ -O				<i>Aristolochia birostris</i>	ARI	73
	Pi		α-OH	O-CH ₂ -O				<i>Aristolochia birostris</i>	ARI	73
XVI	Tp			OM	OM	OM		<i>Aristolochia birostris</i>	ARI	73

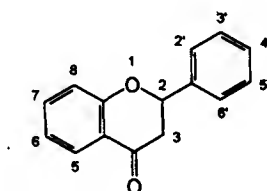
^aA estrutura proposta originalmente foi reformulada por O. R. Gottlieb *et al.* [*Phytochemistry*, (1976), 15, 1031].

Tabela 9. Chalconóides.



Tipo	3	4	2'	3'	4'	6'	Espécie	Família	Referência
I		OH	OH		OH		<i>Diploptropis purpurea</i>	LEP	11
		OH	OH	Dmp→O			<i>Derris floribunda</i>	LEP	14
	OH	OH	OH	Dmp→O			<i>Derris floribunda</i>	LEP	14
	OM	OH	OH	OH			<i>Iryanthera polyneura</i>	MYR	28
	OM	OM	OH	OH			<i>Iryanthera polyneura</i>	MYR	28
			OH		OPre		<i>Derris floribunda</i>	LEP	14
			OH	Pre	OH		<i>Derris floribunda</i>	LEP	14
		OM	OH		OH	OM	<i>Iryanthera laevis</i>	LEP	33
II	OM	OH	OH		OH		<i>Iryanthera polyneura</i>	LEP	28
III							<i>Aniba rosaeodora</i>	LAU	25

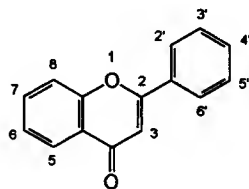
Tabela 10. Flavanonóides.



3	5	6	7	8	3'	4'	Espécie	Família	Referência
			OH				<i>Diploptropis purpurea</i>	LEP	11
			OH			OH	<i>Diploptropis purpurea</i>	LEP	11
	OH	Pre	OH				<i>Derris rariflora</i>	LEP	13
							<i>Derris floribunda</i>	LEP	14
	OH	Pre	OM				<i>Derris rariflora</i>	LEP	13
	OH		OH				<i>Aniba rosaeodora</i>	LAU	25
	OH		OH			OH	<i>Monopterix inpaie</i>	LEP	38
	OH		OH		OH	OH	<i>Byrsonima variabilis</i>	MAL	75
OH	OH		OH	Pre		OH	<i>Bursera leptophloeos</i>	BUR	71
OH	OH		OH	Hmb		OH	<i>Bursera leptophloeos</i>	BUR	71
OH	OH		O←Dmp ^a			OH	<i>Bursera leptophloeos</i>	BUR	71
OH	OH		O←Mvf			OH	<i>Bursera leptophloeos</i>	BUR	71

^a Diidropirânico.

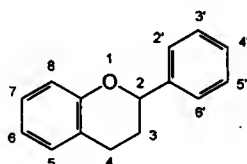
Tabela 11. Flavonóides.



3	5	6	7	8	2'	3'	4'	5'	Espécie	Família	Referência
OM	OM	OM	OM		OH		OM	OH	<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
OM	OH	OM	OM		OH		OM	OH	<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
OM	OH	OH	OM		OH	OH	OM		<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
OM	OH	OH	OM			OM	OM	OH	<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
OM	OM	OM	OM			OM	OM	OH	<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
OM	OM		OM		OH	OH	OM		<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
OM	OM		OM		OH		OM	OH	<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
OM	OH		OM			OH	OM		<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
OM	OH	OH	OM			OH	OM		<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
OM	OH		OM		OH		OM	OH	<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
	OH		OH				OH		<i>Crudia amazonica</i>	LEC	11
	OH		OH			OM	OH	OM	<i>Eperua bijuga</i>	LEC	11
ORa	OH		ORa				OH		<i>Holocalyx glaziovii</i> = (<i>Holocalyx balansae</i>)	LEP	15
OH	OH		OM				OM		<i>Mikania hirsutissima</i>	COMP	24
OH	OH	OM	OM				OM		<i>Mikania hirsutissima</i>	COMP	24
	OH	OM	OM				OH		<i>Lippia sidoides</i>	VER	139
ORa			ORa				OH		<i>Stigmaphyllon tomentosum</i>	MAL	75
OGL	OH		OH			OH	OH		<i>Byrsonima variabilis</i>	MAL	75
									<i>Combretum leprosum</i>	COMB	88
OM	OH		OM				OM		<i>Sparattanthelium botocudorum</i>	HER	86
OM	OH		OH			OH	OH		<i>Combretum leprosum</i>	COMB	88
OH	OH		OH	Hmb			OH		<i>Bursera leptophloeos</i>	BUR	71
OH	OH		OH	Pre			OH		<i>Bursera leptophloeos</i>	BUR	71
OH	OH		O←Dmp ^a				OH		<i>Bursera leptophloeos</i>	BUR	71

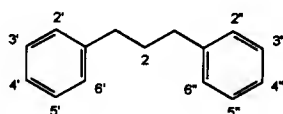
^a Diidropirânico.

Tabela 12. Flavanóides.

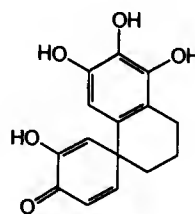


5	6	7	8	2'	3'	4'	5'	Espécie	Família	Referência
	Me	OH	Me	OH		O-CH ₂ -O		<i>Iryanthera laevis</i>	MYR	33
Me		OH	Me	OH		O-CH ₂ -O		<i>Iryanthera laevis</i>	MYR	33
OH	Me	OM	Me	OH		O-CH ₂ -O		<i>Iryanthera laevis</i>	MYR	33
		OH			OM	OH		<i>Iryanthera elliptica</i>	MYR	32

Tabela 13. Virolanóides.



I

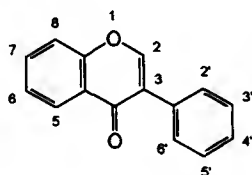


II

Tipo	2	2'	3'	4'	5'	2''	3''	4''	5''	Espécie	Família	Referência
I		OH		OM				O-CH ₂ -O		<i>Viola multinervia</i>	MYR	9
										<i>Viola flexuosa</i>	MYR	22
										<i>Viola caducifolia</i>	MYR	20,26
		OH		OM			OH	OM		<i>Viola multinervia</i>	MYR	16*
		OH		OH			O-CH ₂ -O			<i>Iryanthera polyneura</i>	MYR	28
		OH	Me	OH		OM		O-CH ₂ -O		<i>Iryanthera polyneura</i>	MYR	28
		OH		OM			OM	OH		<i>Iryanthera elliptica</i>	MYR	32
		OH		OH		OM		O-CH ₂ -O		<i>Iryanthera laevis</i>	MYR	33
		OM		OH		OM		O-CH ₂ -O		<i>Iryanthera laevis</i>	MYR	33
		OM	Me	OH	Me	OH		O-CH ₂ -O		<i>Iryanthera laevis</i>	MYR	33
		OH		OH	Me	OH		O-CH ₂ -O		<i>Iryanthera laevis</i>	MYR	33
	OH	OH		OM				O-CH ₂ -O		<i>Viola multinervia</i>	MYR	9
										<i>Viola caducifolia</i>	MYR	20,26
										<i>Viola venosa</i>	MYR	26
										<i>Viola flexuosa</i>	MYR	22
										<i>Iryanthera elliptica</i>	MYR	32
II												

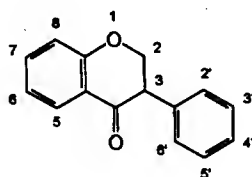
*A estrutura originalmente proposta na ref. 16 foi reformulada após comparação direta com o produto obtido por síntese¹⁰¹.

Tabela 14. Isoflavonóides.



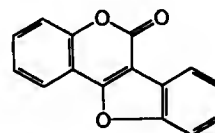
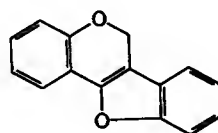
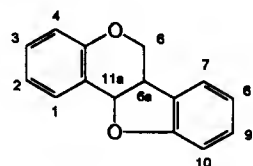
5	6	7	8	2'	3'	4'	5'	Espécie	Família	Referência
	OM	OM			OM	OM		<i>Pterodon pubescens</i>	LEP	4
	OM	OM		OM		O-CH ₂ -O		<i>Pterodon pubescens</i>	LEP	4
	OM	OM		OM	OM	OM		<i>Pterodon pubescens</i>	LEP	4
OH		OH				OM		<i>Andira parviflora</i>	LEP	11
								<i>Viola caducifolia</i>	MYR	20,26
								<i>Monopterix inpaie</i>	LEP	38
								<i>Monopterix uaucu</i>	LEP	38
		OH				OM		<i>Diplotropis purpurea</i>	LEP	11
								<i>Viola caducifolia</i>	MYR	20,26
								<i>Viola multinervia</i>	MYR	22
OH	OM	OGI				OH		<i>Dalbergia riparia</i>	LEP	12
OH	OM	OH				OH		<i>Dalbergia riparia</i>	LEP	12
	OM	OH				OM		<i>Dalbergia riparia</i>	LEP	12
OH	OM	OH		OM		OM	OM	<i>Dalbergia riparia</i>	LEP	12
OH	OM	OAç		OM		OM	OM	<i>Dalbergia riparia</i>	LEP	12
	OM	OH			O-CH ₂ -O	OM		<i>Dalbergia riparia</i>	LEP	12
OH		OH		OH		OM		<i>Viola caducifolia</i>	MYR	20,26
								<i>Viola multinervia</i>	MYR	22
OH		OH		OM		OM		<i>Viola multinervia</i>	MYR	22
								<i>Viola caducifolia</i>	MYR	22,26
		OH		OH		OM		<i>Viola caducifolia</i>	MYR	22,26
								<i>Viola multinervia</i>	MYR	22
OH		OH			OH	OM		<i>Monopterix inpaie</i>	LEP	38
OH	OM	OH			OH	OM		<i>Monopterix inpaie</i>	LEP	38
OH		OH	OM		OH	OM		<i>Monopterix inpaie</i>	LEP	38
OH		OH	OM		OM	OM		<i>Monopterix inpaie</i>	LEP	38
		OH	OM			OM		<i>Monopterix uaucu</i>	LEP	38
		OH	OM		OH	OM		<i>Monopterix uaucu</i>	LEP	38
		OH	OM		OM	OM		<i>Monopterix uaucu</i>	LEP	38
		OH				OM		<i>Centrolobium sclerophyllum</i>	LEP	70
								<i>Centrolobium tomentosum</i>	LEP	70
								<i>Centrolobium robustum</i>	LEP	70
		OH			OH	OM		<i>Centrolobium paraense var. paraense</i>	LEP	70
								<i>Centrolobium sclerophyllum</i>	LEP	70
		OM			OM	OM		<i>Sclerolobium paniculatum</i>	LEC	95
OM		OM				OM		<i>Ouratea hexasperma</i>	OCH	98

Tabela 15. Isoflavanonóides.



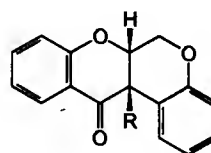
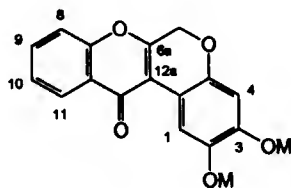
5	7	3'	4'	5'	Espécie	Família	Referência
OH	OH	OM	OM	OM	<i>Andira parviflora</i>	LEP	11
	OH		OH		<i>Centlobium paraense</i> var. <i>paraense</i>	LEP	70

Tabela 16. Pterocarpanóides.



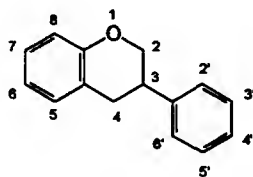
Tipo	2	3	4	8	9	10	Espécie	Família	Referência
I		Dmp→O			O-CH ₂ -O		<i>Apuleia leiocarpa</i>	LEC	3
		OH			OM		<i>Dalbergia decipularis</i>	LEP	5
							<i>Aldina heterophylla</i>	LEP	11
							<i>Dalbergia riparia</i>	LEP	12
							<i>Derris amazonica</i>	LEP	14
							<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	22
							<i>Aldina heterophylla</i>	LEP	11
							<i>Diploptosis purpurea</i>	LEP	11
							<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	22
							<i>Swartzia laevis</i>	LEP	35
II		OH			O-CH ₂ -O		<i>(Swartzia benthamiana)</i>		
		OH	OM		OH	OM	<i>Swartzia laevis</i>	LEP	35
			OM	OM	OH	OM	<i>Swartzia laevis</i>	LEP	35
		OH	OM	OM	OH	OM	<i>Swartzia laevis</i>	LEP	35
			OH		OH		<i>Dalbergia decipularis</i>	LEP	5
			OM		O-CH ₂ -O		<i>Derris urucu</i>	LEP	14
			OH		OM		<i>Centlobium sclerophyllum</i>	LEP	70
			OH		OM		<i>Dalbergia decipularis</i>	LEP	5
							<i>Derris sp.</i>	LEP	68

Tabela 17. Rotenóides.



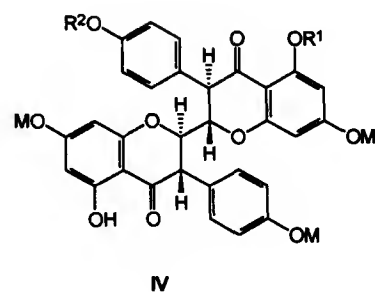
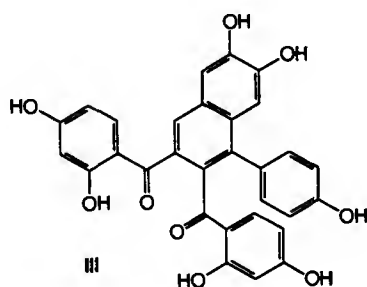
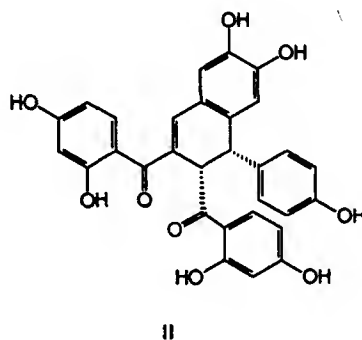
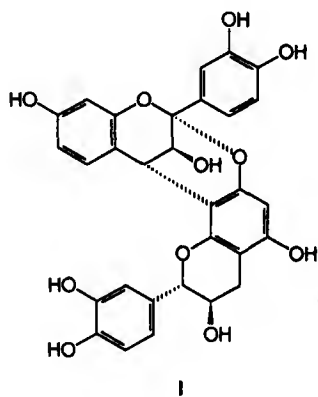
Tipo	8	9	R	Espécie	Família	Referência
I	Mvf→O			<i>Derris urucu</i>	LEP	14
II	Mvf→O		H	<i>Lonchocarpus longifolius</i>	LEP	36
				<i>Derris urucu</i>	LEP	14
				<i>Lonchocarpus longifolius</i>	LEP	36
	Mvf→O		OH	<i>Derris urucu</i>	LEP	14
				<i>Lonchocarpus longifolius</i>	LEP	36
	Dmp→O		H	<i>Lonchocarpus longifolius</i>	LEP	36
	Dmp→O		OH	<i>Derris urucu</i>	LEP	14
				<i>Lonchocarpus longifolius</i>	LEP	36

Tabela 18. Isoflavanóides.



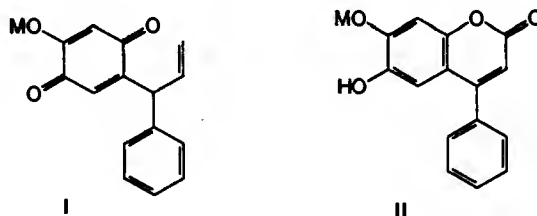
3	7	8	2'	3'	4'	Espécie	Família	Referência
	OH		OM		OM	<i>Derris amazonica</i>	LEP	14
	OH		OH		OM	<i>Centrolobium tomentosum</i>	LEP	70
	OH		OM		OM	<i>Centrolobium tomentosum</i>	LEP	70
	OH		OH	OM	OM	<i>Centrolobium paraense</i> var. <i>paraense</i>	LEP	70
						<i>Centrolobium sclerophyllum</i>	LEP	70
	OH	OM	OM	OH	OM	<i>Machaerium</i> sp.	LEP	90
Δ	OH	OM	OH		OM	<i>Centrolobium paraense</i> var. <i>paraense</i>	LEP	70

Tabela 19. Flavonóides diméricos.



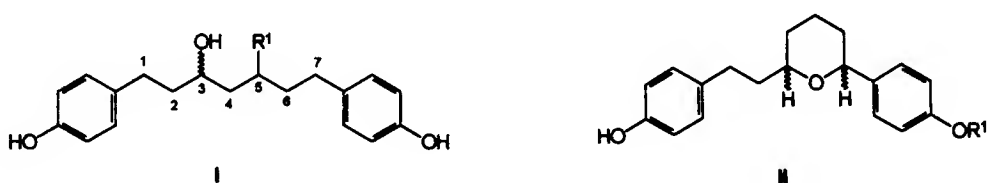
Tipo	R ¹	R ²	Espécie	Família	Referência
I			<i>Magonia glabrata</i>	SAPI	93
II			<i>Myracrodruon urundeuva</i> (= <i>Astronium urundeuva</i>)	ANA	97
III			<i>Myracrodruon urundeuva</i>	ANA	97
IVa	H	Me	<i>Ouratea hexasperma</i>	OCH	98
IVb	Me	H	<i>Ouratea hexasperma</i>	OCH	98
IVc	H	H	<i>Ouratea hexasperma</i>	OCH	98

Tabela 20. Neoflavonóides.



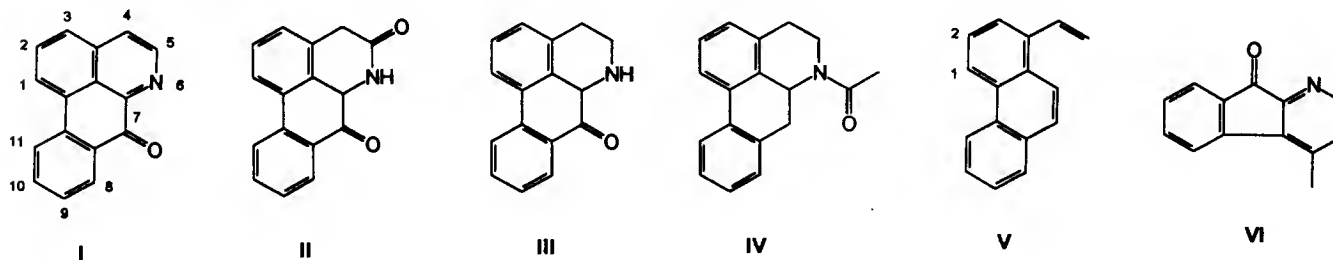
Tipo	Espécie	Família	Referência
I	<i>Dalbergia riparia</i>	LEP	12
II	<i>Dalbergia riparia</i>	LEP	12

Tabela 21. Diarileptanóides.



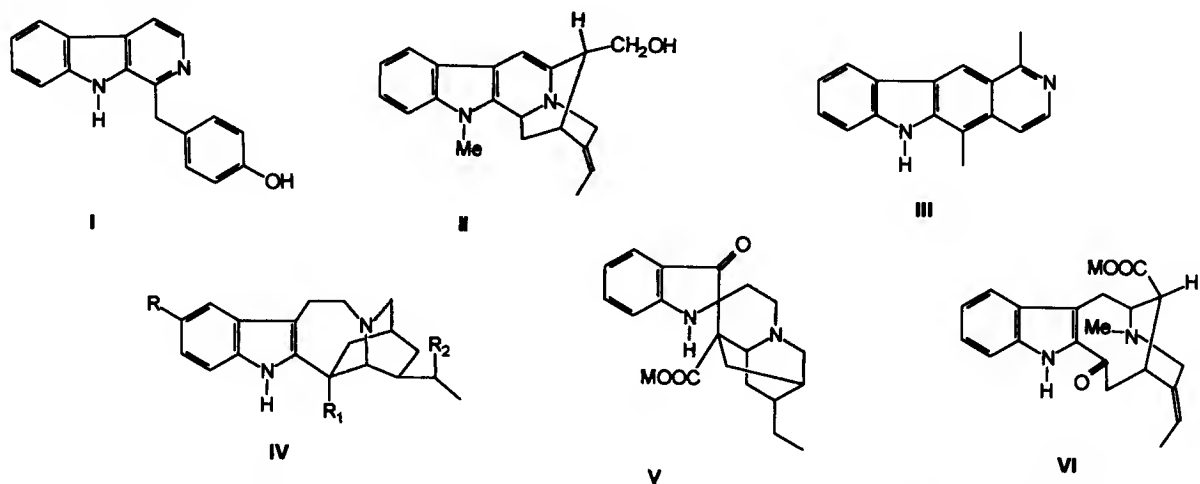
Tipo	3	7	R ¹	Espécie	Família	Referência
I	S		H	<i>Centrolobium paraense</i> var. <i>paraense</i>	LEP	70
				<i>Centrolobium sclerophyllum</i>	LEP	70
				<i>Centrolobium tomentosum</i>	LEP	70
				<i>Centrolobium robustum</i>	LEP	70
II	S	R	H	<i>Centrolobium sclerophyllum</i>	LEP	70
			OH	<i>Centrolobium paraense</i> var. <i>paraense</i>	LEP	70
			H	<i>Centrolobium sclerophyllum</i>	LEP	70
			H	<i>Centrolobium paraense</i> var. <i>paraense</i>	LEP	70
			H	<i>Centrolobium sclerophyllum</i>	LEP	70
			H	<i>Centrolobium tomentosum</i>	LEP	70
	R	S	H	<i>Centrolobium robustum</i>	LEP	70

Tabela 22. Alcalóides derivados de fenilalanina.



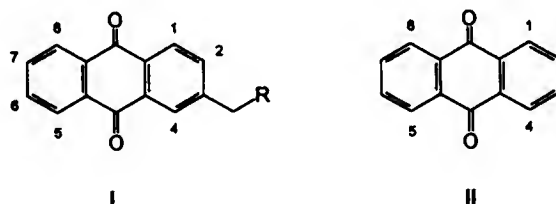
Tipo	1	2	3	9	10	11	Espécie	Família	Referência
I	O-CH ₂ -O						<i>Fusea longifolia</i>	ANN	18
	O-CH ₂ -O						<i>Guatteria duckeana</i>	ANN	61
	O-CH ₂ -O		OM	O-CH ₂ -O		OM	<i>Siparuna guianensis</i>	MON	18
II	O-CH ₂ -O						<i>Fusea longifolia</i>	ANN	18
III	OM	OM	OM				<i>Licaria armeniana</i>	LAU	40
IV	O-CH ₂ -O						<i>Guatteria duckeana</i>	ANN	61
	O-CH ₂ -O					OM	<i>Guatteria duckeana</i>	ANN	61
V	OM	OM					<i>Guatteria duckeana</i>	ANN	61
VI							<i>Onychopetalum amazonicum</i>	ANN	19

Tabela 23. Alcalóides derivados de triptofano.



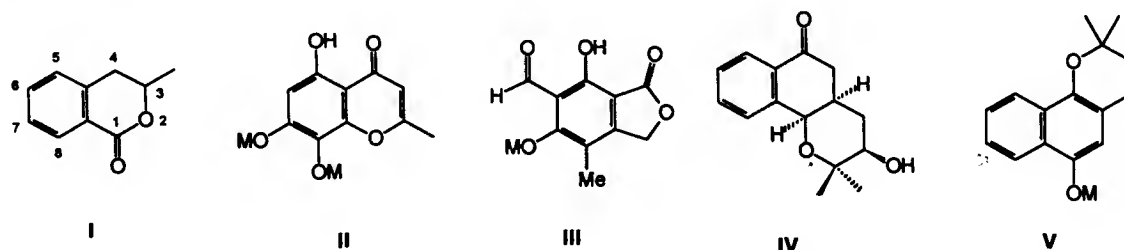
Tipo	R	R ₁	R ₂	Espécie	Família	Referência
I				<i>Aniba santalodora</i>	LAU	34
II				<i>Peschiera affinis</i>	APO	17
III				<i>Peschiera affinis</i>	APO	17
IV	H	COOM	H	<i>Peschiera affinis</i>	APO	17
	OM	COOM	H	<i>Peschiera affinis</i>	APO	17
	OM	COOM	OH	<i>Peschiera affinis</i>	APO	17
	H	COOM	OH	<i>Peschiera affinis</i>	APO	17,63
	OM		OH	<i>Peschiera affinis</i>	APO	17
V				<i>Peschiera affinis</i>	APO	17
VI				<i>Peschiera affinis</i>	APO	17

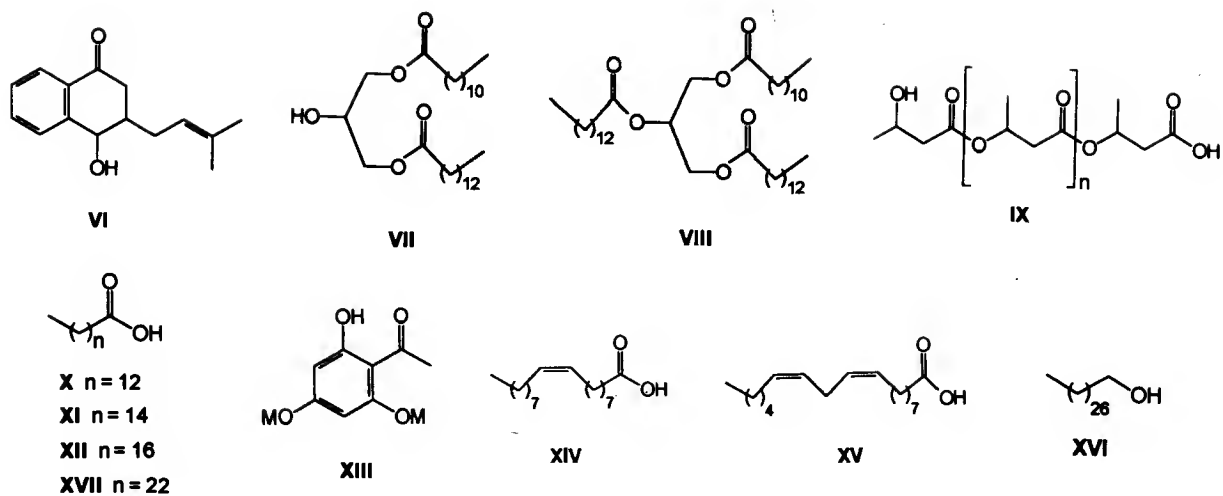
Tabela 24. Antraquinonóides.



	R	1	2	5	6	7	8	Espécie	Família	Referência
I	H	OH					OH	<i>Hemerocallis fulva</i>	LIL	72
	H	OM		OH	OH			<i>Hemerocallis fulva</i>	LIL	72
	H	OH	OM		OM		OH	<i>Hemerocallis fulva</i>	LIL	72
	OH	OH			OH	OH		<i>Hemerocallis fulva</i>	LIL	72
	H	OH		OH		OM		<i>Simaba obovata</i>	SIM	83
II								<i>Simaba obovata</i>	SIM	83

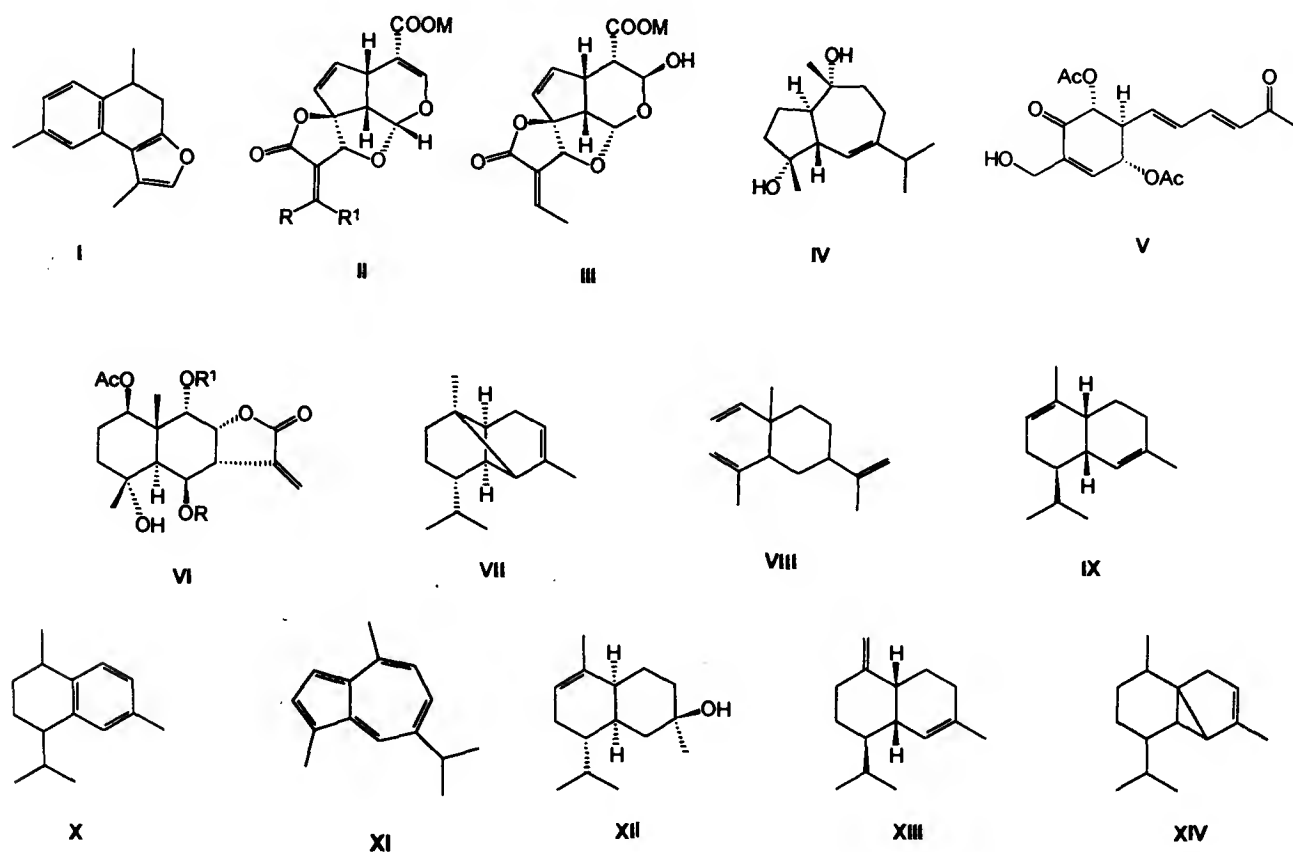
Tabela 25. Policetídeos.





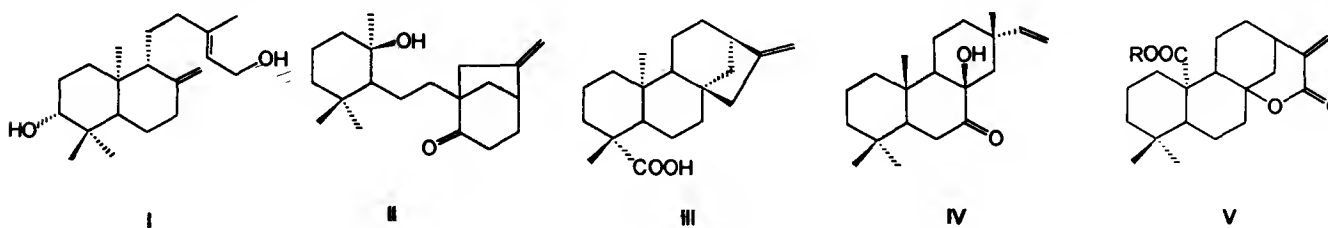
Tipo	5	6	7	8	Espécie	Família	Referência
I	Cl	OM	Cl	OH	<i>Swartzia laevis</i>	LEP	35
				OH	<i>Swartzia laevis</i>	LEP	35
				OH	<i>Swartzia laevis</i>	LEP	35
					<i>Anacardium parvifolium</i>	ANA	26
					<i>Rheedia gardneriana</i>	GUT	26
					<i>Endlicheria sericea</i>	LAU	26
					<i>Ocotea argyrophylla</i>	LAU	26
					<i>Macrobium bifolium</i>	LEC	26
					<i>Mora paraensis</i>	LEC	26
					<i>Panopsis sessilifolia</i>	PRO	26
					<i>Theobroma grandiflorum</i>	STE	26
					<i>Theobroma sylvestre</i>	STE	26
	CHO	OM	Cl	OH	<i>Guatteria ducleana</i>	ANN	61
				OH	<i>Endlicheria sericea</i>	LAU	26
					<i>Anacardium parvifolium</i>	ANA	26
					<i>Theobroma grandiflorum</i>	STE	26
					<i>Viola caducifolia</i>	MYR	26
					<i>Viola venosa</i>	MYR	26
					<i>Viola venosa</i>	MYR	26
					<i>Endlicheria sericea</i>	LAU	26
					<i>Ocotea argyrophylla</i>	LAU	26
					<i>Macrobium bifolium</i>	LEC	26
					<i>Viola venosa</i>	MYR	26
					<i>Endlicheria sericea</i>	LAU	26
	CO ₂ H	OM	Cl	OH	<i>Panopsis sessilifolia</i>	PRO	26
					<i>Theobroma grandiflorum</i>	STE	26
					<i>Guatteria ducleana</i>	ANN	61
					<i>Theobroma grandiflorum</i>	STE	26
					<i>Swartzia laevis</i>	LEP	35
					<i>Macrobium bifolium</i>	LEC	26
					<i>Hymenaea oblongifolia</i>	LEC	26
					<i>Lippia sidoides</i>	VER	64
					<i>Lippia sidoides</i>	VER	64
					<i>Lippia sidoides</i>	VER	64
					<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	49
					<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	49
II	Me	OM	OM	OH	<i>Gracilaria domingensis</i>	GRAC	77
					<i>Gracilaria domingensis</i>	GRAC	77
III	Me	OM	OM	OH	<i>Gracilaria domingensis</i>	GRAC	77
					<i>Gracilaria domingensis</i>	GRAC	77
IV					<i>Croton nepetaefolius</i>	EUP	79
V					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
VI					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
VII					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
VIII					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
IX					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
X					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XI					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XII					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XIII					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XIV					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XV					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XVI					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XVII					<i>Sclerolobium aureum</i>	LEC	95

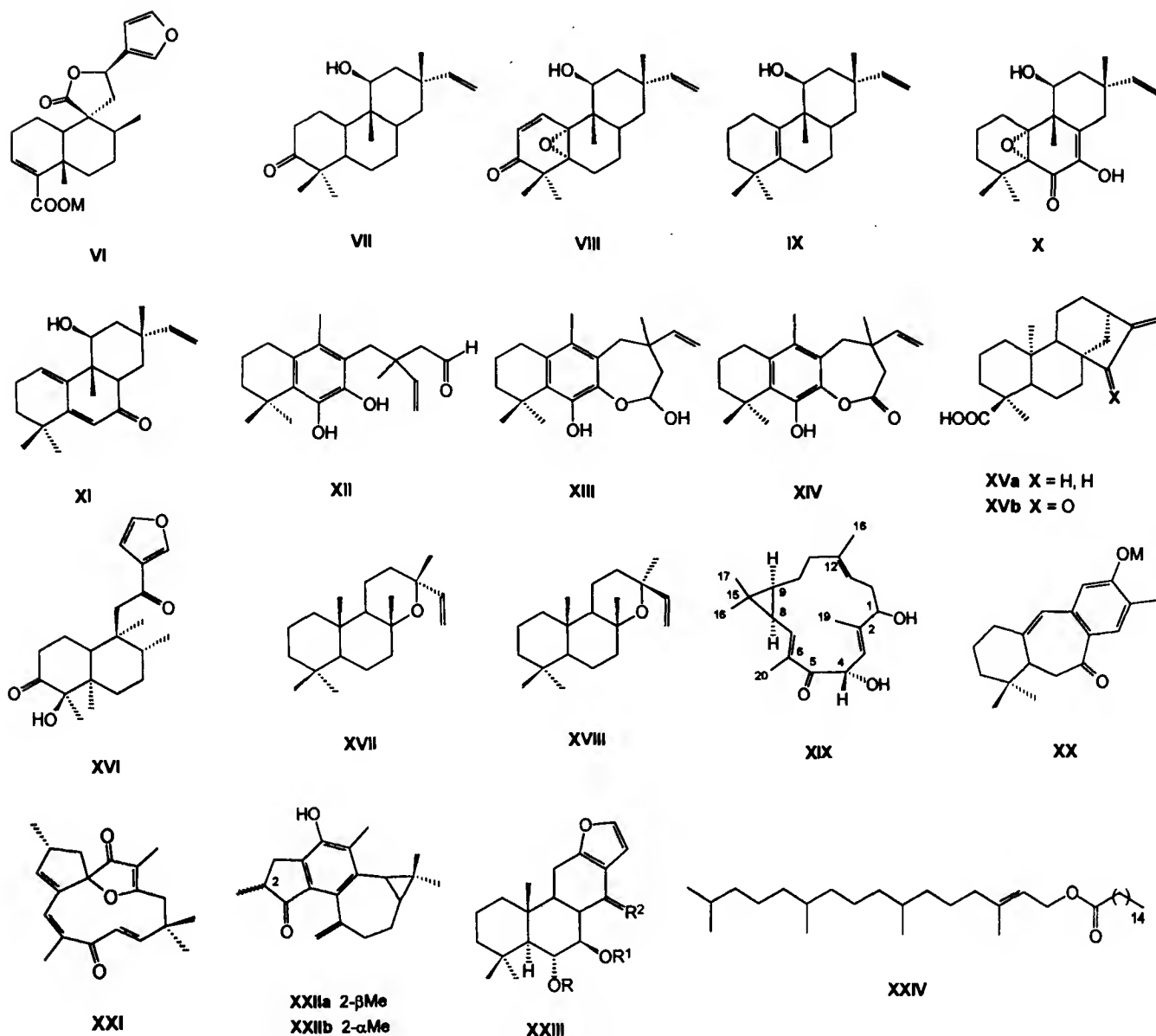
Tabela 26. Sesquiterpenóides e Iridóides.



Tipo	R	R ¹	Espécie	Família	Referência
I			<i>Eupatorium laevigatum</i>	COMP	27
II	H	Me	<i>Himatanthus phagedaenica</i>	APO	84
III	Me	H	<i>Himatanthus phagedaenica</i>	APO	84
			<i>Himatanthus phagedaenica</i>	APO	84
IV			<i>Sparattanthelium botocudorum</i>	HER	86
V			<i>Sparattanthelium botocudorum</i>	HER	86
VIa	Me ₂ CHCO	Ac	<i>Wedelia paludosa</i>	COMP	94
VIb	Ac	Me ₂ CHCO	<i>Wedelia paludosa</i>	COMP	94
VII			<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
VIII			<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
IX			<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
X			<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XI			<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XII			<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XIII			<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XIV			<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80

Tabela 27. Diterpenóides.

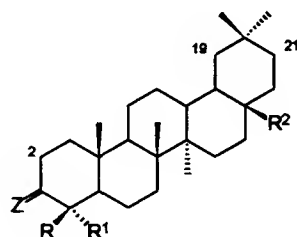




Tipo	R	R ¹	R ²	Espécie	Família	Referência
I				<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	49
II				<i>Vellozia caput-adeae</i>	VEL	43
III				<i>Osteophloeum platyspermum</i>	MYR	22
IV				<i>Mikania hirsutissima</i>	COMP	24
V	H			<i>Vellozia compacta</i>	VEL	29
	Me			<i>Croton arqyrophyloides</i>	EUP	50
VI				<i>Croton arqyrophyloides</i>	EUP	50
VII				<i>Croton sonderianus</i>	EUP	39
VIII				<i>Vellozia candida</i>	VEL	47
IX				<i>Vellozia candida</i>	VEL	46,47
X				<i>Vellozia candida</i>	VEL	47
XI				<i>Vellozia candida</i>	VEL	46,47
XII				<i>Vellozia candida</i>	VEL	47
XIII				<i>Vellozia candida</i>	VEL	47
XIV				<i>Vellozia candida</i>	VEL	47
XVa				<i>Vellozia candida</i>	VEL	42,46,47
XVb				<i>Croton arqyrophyloides</i>	EUP	66
XVI				<i>Croton arqyrophyloides</i>	EUP	66
XVII				<i>Croton arqyrophyloides</i>	EUP	66
XVIII				<i>Guarea carinata</i>	MEL	76
XIX				<i>Guarea carinata</i>	MEL	7
				<i>Croton nepetaefolius</i>	EUP	79

XX				<i>Cnidocolus phyllacanthus</i>	EUP	85
XXI				<i>Jatropha elliptica</i>	EUP	89
XXIIa				<i>Jatropha elliptica</i>	EUP	89
XXIIb				<i>Jatropha elliptica</i>	EUP	89
XXIIIa	H	H	β -COOH	<i>Pterodon polygalaeflorus</i>	LEP	99
XXIIIb	H	Ac	CH ₂	<i>Pterodon polygalaeflorus</i>	LEP	99
XXIIIc	Ac	H	β -COOH	<i>Pterodon polygalaeflorus</i>	LEP	99
XXIV				<i>Guarea carinata</i>	MEL	76

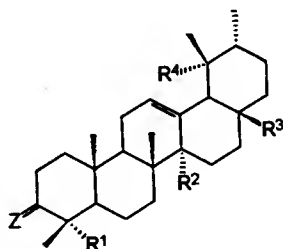
Tabela 28. Triterpenóides.



	Δ	Z	R	R ¹	R ²	2	19	21
Ia	9,12	O	Me	Me	Me			
b	12	O	Me	Me	Me			
c	12	OH	Me	Me	Me			
d	12	β -OAc	Me	Me	Me			
IIa	18	β -OH	Me	Me	COOH			
b	18	β -OAra	Me	Me	COOH			
c	12	β -OH	Me	Me	COOH			OH
d	12	β -OH	Me	Me	COOH			OCi
e	12	β -OG1	Me	Me	COOH			OCi
f	12	β -OH	Me	CH ₂ OH	COOH			
g	12	β -OH	COOH	Me	COOH	OH	OH	
h	12	β -OH	Me	Me	COOH			
i	12	β -OAc	Me	Me	COOH			
j	12	β -OH	Me	CH ₂ OH	COOH	OH		
k	12	β -OH	Me	CH ₂ OH	COOG1	OH		
l	12	β -OH	Me	CH ₂ OH	COOH			
m	12	β -O-Ra(3 \rightarrow 1)G1	Me	CH ₂ OH	COOH			
n	12	β -OH	COOH	Me	COOH	OH	OH	

Tipo	Espécie	Família	Referência
Ia	<i>Vellozia compacta</i>	VEL	53
b	<i>Lophanthera lactescens</i>	MAL	74
	<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
c	<i>Stigmaphyllon tomentosum</i>	MAL	75
d	<i>Himatanthus phagedaenica</i>	APO	84
IIa	<i>Mimosa caesalpiniaefolia</i>	LEM	21
b	<i>Mimosa caesalpiniaefolia</i>	LEM	21
c	<i>Enterolobium contortisiliquum</i> = (<i>Mimosa contortisiliquum</i>)	LEM	52
d	<i>Enterolobium contortisiliquum</i>	LEM	52
e	<i>Enterolobium contortisiliquum</i>	LEM	52
f	<i>Enterolobium contortisiliquum</i>	LEM	56
g	<i>Vochysia vismiaefolia</i>	VOCH	78
h	<i>Parahancornia amapa</i>	APO	81
	<i>Simaba obovata</i>	SIM	83
i	<i>Parahancornia amapa</i>	APO	81
j	<i>Combretum leprosum</i>	COMB	88
	<i>Thilsea glaucocarpa</i>	COMB	91
k	<i>Combretum sp.</i>	COMB	91
l	<i>Guettarda angelica</i>	RUB	54,58
m	<i>Sapindus saponaria</i>	SAPI	87
n	<i>Vochysia vismiaefolia</i>	VOCH	78

Tabela 28. Triterpenóides (continuação).

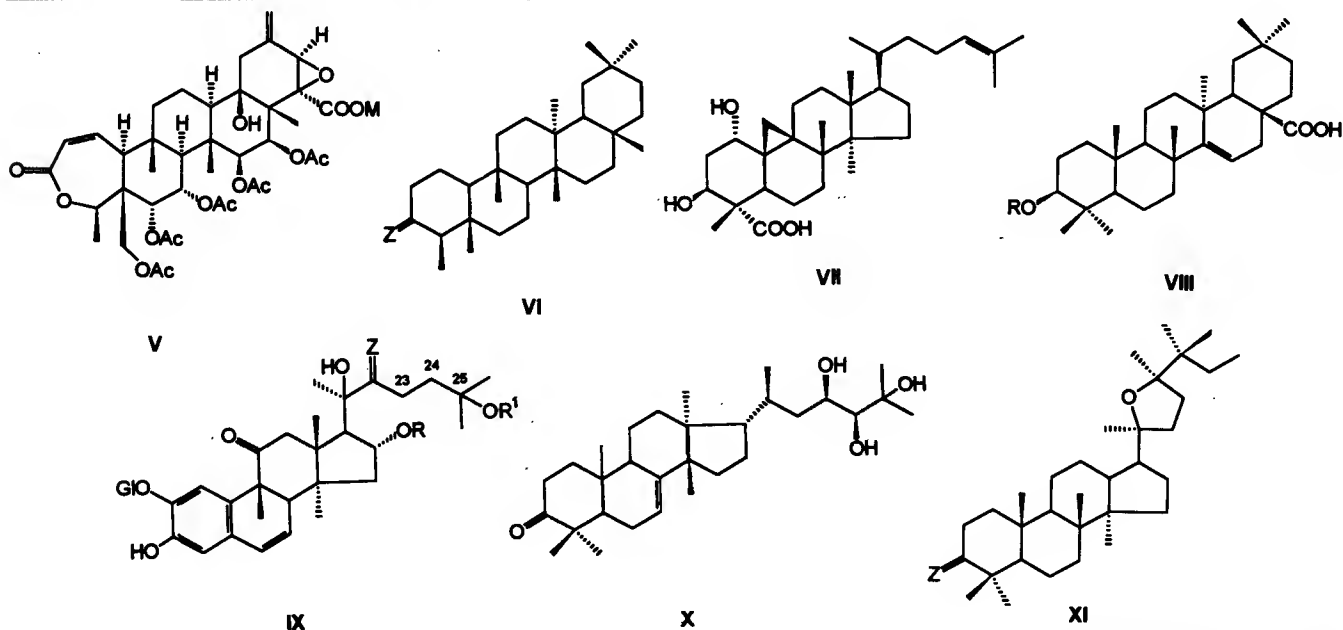


Tipo	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
IIIa	β-OH	CH ₂ OH	Me	COOH	H
b	β-OH	CH ₂ OH	Me	COOH	OH
c	β-O—CMe ₂ —O—CH ₂	Me	Me	COOH	OH
d	β-OH	Me	Me	Me	H
e	β-OAc	Me	Me	Me	H
IVa	β-OH	Me	COOH	COOH	H
b	β-OGl	Me	COOH	COOH	H
c	β-ORa	Me	COOH	COOH	H
d	β-OGl	Me	COOH	COOGl	H
e	β-ORa(3→1)Gl	Me	COOH	COOH	H

Tipo	Espécie	Família	Referência
IIIa	<i>Guetarda angelica</i>	RUB	54,58
b	<i>Guetarda angelica</i>	RUB	54,58,62
c	<i>Guetarda angelica</i>	RUB	62*
d	<i>Simaba obovata</i>	SIM	83
	<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
	<i>Parahancornia amapa</i>	APO	81
e	<i>Himatanthus phagedaenica</i>	APO	84
	<i>Parahancornia amapa</i>	APO	81
IVa	<i>Guetarda angelica</i>	RUB	58
b	<i>Guetarda angelica</i>	RUB	58
c	<i>Guetarda angelica</i>	RUB	58
d	<i>Guetarda angelica</i>	RUB	58
e	<i>Guetarda angelica</i>	RUB	58

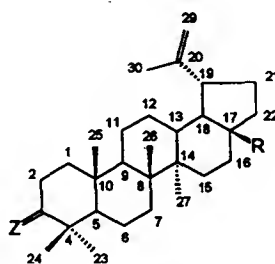
*Artefato produzido durante o processo de extração com Me₂C=O

Tabela 28. Triterpenóides (continuação).



Tipo	Z	R	R ¹	Δ	Espécie	Família	Referência
V					<i>Lophanthera lactescens</i>	MAL	74
VI	O				<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
	β-OH				<i>Parahancornia amapa</i>	APO	81
VII					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
VIII		Ac			<i>Combretum leprosum</i>	COMB	88
IX	O	H	Ac	23	<i>Jatropha elliptica</i>	EUP	89
	O	H	H		<i>Wilbrandia sp.</i>	CUC	82
	O	H	Ac		<i>Wilbrandia sp.</i>	CUC	82
	β-OH	H	H	23	<i>Wilbrandia sp.</i>	CUC	96
X					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
XI	β-OAc				<i>Pilocarpus spicatus</i>	RUT	100
	O				<i>Pilocarpus spicatus</i>	RUT	100

Tabela 28. Triterpenóides (continuação).

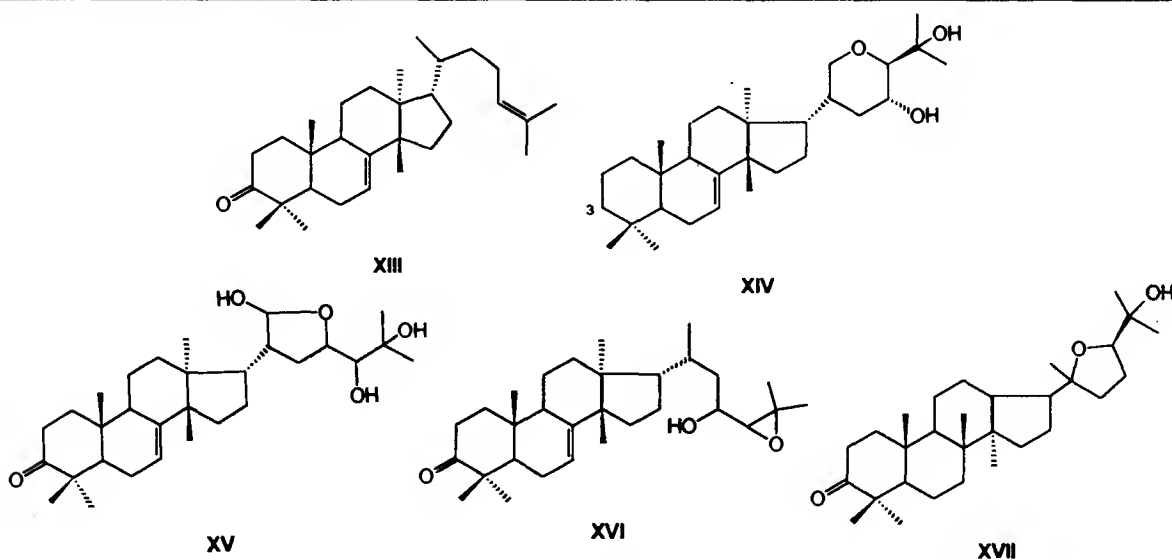


XII

	Z	R	6	16	Espécie	Família	Referência
XIIa	β-OH	CH ₂ OH			<i>Simaba obovata</i>	SIM	83
b	β-OAc	CH ₂ OH			<i>Sclerolobium densiflorum</i>	LEC	95
c	β-OH	Me			<i>Parahancornia amapa</i>	APO	81
					<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
d	β-OAc	Me			<i>Parahancornia amapa</i>	APO	81
					<i>Himatanthus phagedaenica</i>	APO	84
e	β-OCi	Me			<i>Cnidocolus phyllacanthus</i>	EUP	85
f	β-OdCi ^a	Me			<i>Cnidocolus phyllacanthus</i>	EUP	85
g	β-OCO-(CH ₂) _n -CH ₃ (n=20,22,24,26)	Me			<i>Parahancornia amapa</i>	APO	81
h		Me			<i>Parahancornia amapa</i>	APO	81
	(n=14, 16)						
i		Me			<i>Parahancornia amapa</i>	APO	81
	(n=16, 18, 20, 22)						
j	β-OH	Me	OH	OH	<i>Combretum leprosum</i>	COMB	88
k	β-OAc	CHO			<i>Sclerolobium densiflorum</i>	LEC	95
l	β-OAc	CH ₂ OH			<i>Sclerolobium densiflorum</i>	LEC	95
m	β-OH	COOH			<i>Sclerolobium aureum</i>	LEC	95
					<i>Sclerolobium densiflorum</i>	LEC	95
n	β-OAc	COOH			<i>Sclerolobium aureum</i>	LEC	95

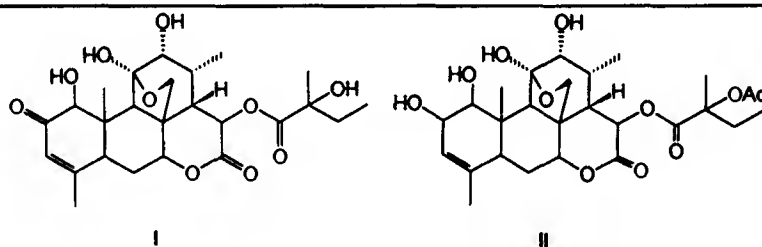
^a Diidrocinamofila.

Tabela 28. Triterpenóides (continuação).



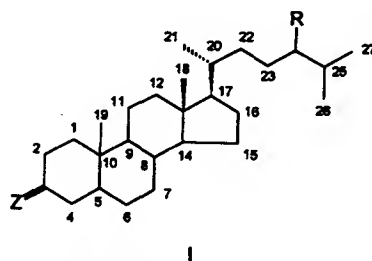
	Tipo	3	Espécie	Família
XIII			<i>Simarouba versicolor</i>	SIM
XIV		=O	<i>Simarouba versicolor</i>	SIM
		OH	<i>Simarouba versicolor</i>	SIM
XV			<i>Simarouba versicolor</i>	SIM
XVI			<i>Simarouba versicolor</i>	SIM
XVII			<i>Simarouba versicolor</i>	SIM

Tabela 28a. Quassinóides.



	Tipo	Espécie	Família
I		<i>Simarouba versicolor</i>	SIM
II		<i>Simarouba versicolor</i>	SIM

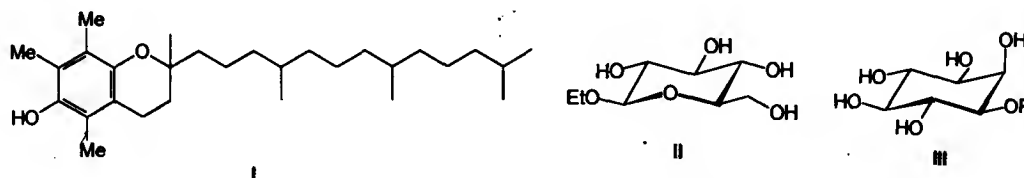
Tabela 29. Esteróides.



	Z	Δ	R	Espécie	Família	Referência
Ia	O	4,22	Et	<i>Lophanthera lactescens</i>	MAL	74
b	O	4	Me	<i>Lophanthera lactescens</i>	MAL	74
c	β -OH	5	Me	<i>Lophanthera lactescens</i>	MAL	74
				<i>Stigmaphyllon tomentosum</i>	MAL	75
d	β -OH	5,22	Me	<i>Lophanthera lactescens</i>	MAL	74
e	β -OH	5	Et	<i>Simaba obovata</i>	SIM	83

				<i>Jatropha elliptica</i>	EUP	89
				<i>Sclerolobium densiflorum</i>	LEC	95
				<i>Sclerolobium aureum</i>	LEC	95
				<i>Sclerolobium paniculatum</i>	LEC	95
f	β -OGl	5	Et	<i>Simaba obovata</i>	SIM	83
				<i>Sclerolobium paniculatum</i>	LEC	95
g	β -OGl	5,24(28)	=CH ₂	<i>Cedrela odorata</i>	MEL	80
h	β -OH	5,22	Et	<i>Sclerolobium paniculatum</i>	LEC	95
				<i>Sclerolobium aureum</i>	LEC	95
				<i>Sclerolobium densiflorum</i>	LEC	95
i	β -OH	5	H	<i>Jatropha elliptica</i>	EUP	89
j	β -OGl	7,22	Et	<i>Gracilaria domingensis</i>	GRAC	77
				<i>Amarthospermum schomburghiana</i>	SAPI	60

Tabela 30. Diversos.



Tipo	R	Espécie	Família	Referência
I		<i>Simaba obovata</i>	SIM	83
II*		<i>Simaba obovata</i>	SIM	83
		<i>Combretum sp.</i>	COMB	91
III	H	<i>Simaba obovata</i>	SIM	83
	Me	<i>Magonia glabrata</i>	SAPI	93

*Artefato formado durante a extração.

Tabela 31. Classificação de acordo com Engler, das espécie vegetais estudadas quimicamente¹³¹.

Reino: Vegetal					
I. Classe: Dicotiledônea.					
1. Subclasse: Archichlamydeae.					
ORDEM	SUBORDEM	FAMÍLIA	SUBFAMÍLIA	ABREVIACÃO	ESPÉCIE
Urticales		Moraceae		MOR	<i>Brosimum rubescens</i> <i>Naucleopsis caloneura</i>
Proteales		Proteaceae		PRO	<i>Panopsis sessilifolia</i>
Magnoliales		Annonaceae		ANN	<i>Fusea longifolia</i> <i>Guatteria duckeana</i> <i>Onychopetalum amazonicum</i> <i>Sparattanthelium botocudorum</i>
		Hernandiaceae		HER	<i>Iryanthera elliptica</i> <i>Iryanthera grandis</i> <i>Iryanthera laevis</i> <i>Iryanthera juruensis</i> <i>Iryanthera polyneura</i> <i>Iryanthera ulei</i> <i>Osteophloeum platyspermum</i> <i>Virola caducifolia</i> <i>Virola multinervia</i> <i>Virola flexuosa</i> <i>Virola venosa</i>
		Myristicaceae		MYR	<i>Siparuna guianensis</i> <i>Aniba ferrrea</i> <i>Aniba rosaeodora</i> <i>Aniba santalodora</i> <i>Endlicheria sericea</i> <i>Nectandra sp.</i> <i>Licaria armeniaca</i> <i>Licaria rigida</i> <i>Ocotea argyrophylla</i>
		Monimiaceae		MON	
		Lauraceae		LAU	

Malvales	Malvaceae	Sterculiaceae	STE	<i>Sapindus saponaria</i> <i>Teobroma grandiflorum</i> <i>Teobroma sylvestre</i>
Myrtiflorae		Tiliaceae Combretaceae	TIL COMB	<i>Luchea speciosa</i> <i>Combretum leprosum</i> <i>Combretum sp.</i> <i>Thilsea glaucocarpa</i> <i>Wilbrandia sp.</i>
Cucurbitales		Cucurbitaceae	CUC	
2. Subclasse: Sympetalae				
Gentianales		Apocynaceae	APO	<i>Himatanthus phagedaenica</i> <i>Parahancornia amapa</i> <i>Peschiera affinis</i>
Campanulales		Rubiaceae Compositae (=Asteraceae)	RUB COMP	<i>Guettarda angelica</i> <i>Eupatorium laevigatum</i> <i>Mikania hirsutissima</i> <i>Wedelia paludosa</i>
Solanales (=Tubiflorae)	Verbenaceae	Boraginaceae Verbenaceae	BOR VER	<i>Auxemma onocalyx</i> <i>Lippia sidoides</i>
II. Classe: Monocotiledônea				
Liliales	Liliaceae	Liliaceae Velloziaceae	LIL VEL	<i>Hemerocallis fulva</i> <i>Vellozia candida</i> <i>Vellozia caput-adeae</i> <i>Vellozia compacta</i>
III. Classe: Florideae				
Gigartinales		Gracilariaceae	GRAC	<i>Gracilaria domingensis</i>

AGRADECIMENTOS

O autor registra agradecimentos a todos os co-autores e outras pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para que este currículo pudesse com alegria e orgulho ser agora apresentado; ao CNPq pelos auxílios e bolsas concedidas e à CAPES, FAPERJ e PADCT pelos auxílios; aos membros da Academia Brasileira de Ciências (ABC) pela conquista do espaço como Associado; aos sócios da Sociedade Brasileira de Química (SBQ) pelas vitórias nos pleitos eleitorais para Vice-Presidente, Presidente e membro do Conselho Consultivo e nas indicações (homologadas) para membro do Comitê Assessor de Química do CNPq; à Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pela concessão do título de Professor Emérito; ao Sindicato dos Químicos e Engenheiros Químicos do Estado do Rio de Janeiro pela concessão do Prêmio Retorta de Ouro; a Maria Maronci Monte Braz (esposa), Jamil Monte Braz (filho) e Denise Monte Braz (filha) pelo amor, carinho, compreensão e estímulos permanentes.

REFERÊNCIAS

- Ribeiro, D.; "UNIVERSIDADE PARA QUÊ?", Série UnB, Editora Universidade de Brasília, Brasília, DF (1986).
- Braz-Filho, R.; Magalhães, G. C. de; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1970), 9, 673.
- Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1971), 10, 2433.
- Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Assumpção, R. M. V.; *Phytochemistry*, (1971), 10, 2835.
- Alencar, R. de; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1972), 11, 1517.
- Alvarenga, M.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1972), 11, 1184.
- Braz-Filho, R.; Magalhães A. F.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1972), 11, 3307.

- Aiba, C. J.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1973), 12, 413.
- Braz-Filho, R.; Leite, M. F. F.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1973), 12, 417.
- Braz-Filho, R.; Lemos, M. de J. C.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1973) 12, 947.
- Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Pinho, S. L. P.; Monte, F. J. Q.; Rocha, A. I. da; *Phytochemistry*, (1973), 12, 1184.
- Braz-Filho, R.; Almeida, M. E. L. de; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1973), 12, 1187.
- Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Mourão, A. P.; *Phytochemistry*, (1975), 14, 261.
- Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Mourão, A. P.; Rocha, A. I. da; Oliveira, F. S.; *Phytochemistry*, (1975), 14, 1454.
- Muradian, J.; Ferreira, P. C.; Braz-Filho, R.; *Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo*, (1975), 13, 173.
- Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Pinho, S. L. V.; *Phytochemistry*, (1976), 15, 567.
- Matos, F. J. A.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Machado, F. W. L.; Machado, M. I. L.; *Phytochemistry*, (1976), 15, 551.
- Braz-Filho, R.; Gabriel, S. J.; Gomes, C. M. R.; Gottlieb, O. R.; Bichara, M. das G. A.; Maia, J. G. S.; *Phytochemistry*, (1976), 15, 1187.
- Almeida, M. E. L. de; Braz-Filho, R.; Bülow, M. V. von; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S.; *Phytochemistry*, (1976), 15, 1186.
- Braz-Filho, R.; Pedreira, G.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S.; *Phytochemistry*, (1976), 15, 1029.
- Alencar, J. W. de; Braz-Filho, R.; Machado, M. I. L.; *Rev. Latinoam. Quim.*, (1976), 7, 44.
- Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Morais, A. A.; Pedreira, G.; Pinho, S. L. V.; Magalhães, M. T.; Ribeiro, M. N. de S.; *J. Nat. Prod.*, (1977), 40, 236.
- Andrade, C. H. S.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Silveira, E. R.; *J. Nat. Prod.*, (1977), 40, 344.

24. Muradian, J.; Motidome, M.; Ferreira, P. C.; Braz-Filho, R.; *Rev. Latinoamer. Quim.*, (1977), **8**, 88.
25. Alleluia, I. B. de; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Magalhães, E. G.; Marques, R.; *Phytochemistry*, (1978), **17**, 517.
26. Alvarenga, M. A. de; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Dias, J. P. de P.; Magalhães, A. F.; Magalhães, E. G.; Magalhães, G. C. de; Magalhães, M. T.; Maia, J. G. S.; Marques, R.; Marsaioli, A. J.; Mesquita, A. A. L.; Morais, A. A.; Oliveira, A. B. de; Oliveira, G. G. de; Pedreira, G.; Pereira, S. A.; Pinho, S. L. V.; Sant'Ana, A. E. G.; Santos, C. C.; *Phytochemistry*, (1978), **17**, 511.
27. Oliveira, A. B. de; Oliveira, G. G. de; Carazza, F.; Braz-Filho, R.; Bacha, C. T. M.; Bauer, L.; Silva, G. A. de A. B.; Siqueira, N. C. S.; *Tetrahedron Lett.*, (1978), 2653.
28. Almeida, M. E. L. de; Braz-Filho, R.; Bülow, M. V. von; Corrêa, J. J. L.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S.; Silva, M. S. da; *Phytochemistry*, (1979), **18**, 1015.
29. Pinto, A. da C.; Silva, A. J. R.; Mayer, L. M. U.; Braz-Filho, R.; *Phytochemistry*, (1979), **18**, 2036.
30. Braz-Filho, R.; Figliuolo, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1980), **19**, 659.
31. Andrade, C. H. S.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1980), **19**, 1191.
32. Braz-Filho, R.; Diaz, P. P.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1980), **19**, 455.
33. Braz-Filho, R.; Silva, M. S. da; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1980), **19**, 1195.
34. Aguiar, L. M. G.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S.; Pinho, S. L. V.; Souza, J. R. de; *Phytochemistry*, (1980), **19**, 1859.
35. Braz-Filho, R.; Moraes, M. P. L. de; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1980), **19**, 2003.
36. Braz-Filho, R.; Figueiredo, U. S. de; Gottlieb, O. R.; Mourão, A. P.; *Acta Amazônica*, (1980), **10**, 843.
37. Braz-Filho, R.; Sousa, M. P.; Matos, M. E. O.; *Phytochemistry*, (1981), **20**, 345.
38. Albuquerque, F. B.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Magalhães, M. T.; Maia, J. G. S.; Oliveira, A. B. de; Oliveira, G. G. de; Wilberg, V. C.; *Phytochemistry*, (1981), **20**, 235.
39. Craveiro, A. A.; Silveira, E. R.; Braz-Filho, R.; Mascarenhas, Y. P.; *Phytochemistry*, (1981), **20**, 852.
40. Alegrio, L. V.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S.; *Phytochemistry*, (1981), **20**, 1963.
41. Braz-Filho, R.; Carvalho, M. G. de; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S.; Silva, M. L. da; *Phytochemistry*, (1981), **20**, 2049.
42. Pinto, A. da C.; Gonçalves, M. L. A.; Braz-Filho, R.; Neszmelyi, A.; Lukacs, G.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1982), 293.
43. Pinto, A. da C.; Prado, S. K. do; Braz-Filho, R.; Hull, W. E.; Neszmelyi, A.; Lukacs, G.; *Tetrahedron Lett.*, (1982), 5267.
44. Braz-Filho, R.; Miranda, C. A. S.; Gottlieb, O. R.; Magalhães, M. T.; *Acta Amazônica*, (1982), **12**, 801.
45. Vieira, P. C.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R.; Paulino-Filho, H. F.; Nagem, T. J.; Braz-Filho, R.; *Phytochemistry*, (1983), **22**, 711.
46. Pinto, A. da C.; Scofield, T. C. V.; Braz-Filho, R.; *Tetrahedron Lett.*, (1983), 5043.
47. Pinto, A. da C.; Scofield, T. C. V.; Carvalho, M. C. de; Braz-Filho, R.; *An. Acad. brasil. Ciênc.*, (1983), **55**, 317.
48. Braz-Filho, R.; Costa, S. B. de S.; Rocha, A. I. da; *Arq. Univ. Fed. Rur. Rio de Janeiro*, (1983), **6**, 31.
49. Braz-Filho, R.; Carvalho, M. G. de; Gottlieb, O. R.; *Planta Medica*, (1984), 53.
50. Monte, F. J. Q.; Andrade, C. H. S.; Craveiro, A. A.; Braz-Filho, R.; *J. Nat. Prod.*, (1984), **47**, 55.
51. Rodrigues, M. de M.; Fernandes, J. B.; Braz-Filho, R.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1984), **23**, 667.
52. Delgado, M. C. C.; Silva, M. S. da; Braz-Filho, R.; *Phytochemistry*, (1984), **23**, 2289.
53. Barnes, R. A.; Pereira, A. L.; Scofield, T. C. V.; Braz-Filho, R.; Pinto, A. da C.; *Chem. Pharm. Bull.*, (1984), **32**, 3674.
54. Sousa, M. P.; Matos, M. E. O.; Machado, M. I. L.; Braz-Filho, R.; Vencato, I.; Mascarenhas, Y. P.; *Phytochemistry*, (1984), **23**, 2589.
55. Morais, A. A.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1985), **24**, 3023.
56. Delgado, M. C. C.; Silva, M. S. da; Braz-Filho, R.; *Quím. Nova*, (1986), **9**, 119.
57. Wolter-Filho, W.; Andrade, C. H. S.; Braz-Filho, R.; Matos, F. J. de A.; *Acta Amazônica*, (1985), **15**, 193.
58. Matos, M. E. O.; Sousa, M. P.; Machado, M. I. L.; Braz-Filho, R.; *Phytochemistry*, (1986), **25**, 1419.
59. Macambira, L. M. A.; Andrade, C. H. S.; Matos, F. J. de A.; Craveiro, A. A.; Braz-Filho, R.; *J. Nat. Prod.*, (1986), **49**, 310.
60. Braz-Filho, R.; Gottlieb, H. E.; Mourão, A. P.; Miranda, C. A. S.; *An. Acad. brasil. Ciênc.*, (1986), **58**, 365.
61. Almeida, P. D. de; Pinho, S. L. V.; Braz-Filho, R.; *Arq. Univ. Fed. Rur. Rio de J.*, (1986), **9**, 1.
62. Vencato, I.; Mascarenhas, Y. P.; Souza, M. P.; Matos, M. E. O.; Machado, M. I. L.; Braz-Filho, R.; *An. Acad. brasil. Ciênc.*, (1986), **58**, 525.
63. Vencato, I.; Mascarenhas, Y. P.; Braz-Filho, R.; *Acta Cryst.*, (1987), **C43**, 762.
64. Macambira, L. M. A.; Andrade, C. H. S.; Craveiro, A. A.; Matos, F. J. de A.; Braz-Filho, R.; *Acta Amazônica*, (1988), **18** (Supl.), 449.
65. Morais, S. M. de; Matos, F. J. de A.; Braz-Filho, R.; *Acta Amazônica*, (1988), **18** (Supl.), 471.
66. Monte, F. J. Q.; Dantas, E. M. G.; Braz-Filho, R.; *Phytochemistry*, (1988), **27**, 3209.
67. Andrei, C. C.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1988), **27**, 3992.
68. Zoghbi, M. G. B.; Marques, M. F. S.; Cabral, J. A. S.; Braz-Filho, R.; *Acta Amazônica*, (1988), **18**, 57.
69. Silva, W. D. da; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1989), **28**, 661.
70. Alegrio, L. V.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, (1989), **28**, 2359.
71. Souza, M. P.; Machado, M. I. L.; Braz-Filho, R.; *Phytochemistry*, (1989), **28**, 2467.
72. Andrei, C. C.; Braz-Filho, R.; *Semina*, (1989), **10**, 260.
73. Conserva, L. M.; Silva, M. S. da; Braz-Filho, R.; *Phytochemistry*, (1990), **29**, 257.
74. Abreu, H. dos S.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, H. E.; Shoolery, J. N.; *Phytochemistry*, (1990), **29**, 2257.
75. Aragão, P. C. de A.; Toledo, J. B.; Morais, A. A.; Braz-Filho, R.; *Quím. Nova*, (1990), **13**, 254.
76. Pereira-Junior, O. L.; Wolter-Filho, W.; Rocha, A. F. I.; Carvalho, M. G. de; Braz-Filho, R.; *Quím. Nova*, (1990), **13**, 247.
77. Morais, S. M. de; Braz-Filho, R.; *An. Acad. brasil. Ciênc.*, (1990), **62**, 213.
78. Araujo, F. W. L.; Souza, M. P.; Braz-Filho, R.; *J. Nat. Prod.*, (1990), **53**, 1436.
79. Moura, V. L. A.; Monte, F. J. O.; Braz-Filho, R.; *J. Nat. Prod.*, (1990), **53**, 1566.
80. Campos, A. M.; Oliveira, F. S.; Machado, M. I. L.; Braz-Filho, R.; Matos, F. J. de A.; *Phytochemistry*, (1991), **30**, 1225.
81. Sobrinho, D. C.; Hauptli, M. B.; Appolinario, E. V.;

- Kollenz, C. L. M.; Carvalho, M. G. de; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.*, (1991), **2**, 15.
82. Matos, M. E. O.; Machado, M. I. L.; Craveiro, A. A.; Matos, F. J. de A.; Braz-Filho, R.; *Phytochemistry*, (1991), **30**, 1020.
 83. Dutra, N. N.; Alves, H. M.; Carvalho, M. G. de; Braz-Filho, R.; *Quím. Nova*, (1992), **15**, 10.
 84. Vanderlei, M. F.; Silva, M. S. da; Gottlieb, H. E.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.*, (1991), **2**, 51.
 85. Lemos, T. L. G.; Silveira, E. R.; Oliveira, M. F.; Braz-Filho, R.; Hufford, C. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, (1991), **2**, 105.
 86. Almeida, R. N.; Barbosa-Filho, J. M.; Rumjanek, V. M.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.*, (1991), **2**, 71.
 87. Lemos, T. L. G.; Mendes, A. I.; Sousa, M. P.; Braz-Filho, R.; *Fitoterapia*, (1992), **LXIII**, 515.
 88. Facundo, V. A.; Andrade, C. H. S.; Silveira, E. R.; Braz-Filho, R.; Hufford, C. D.; *Phytochemistry*, (1993), **32**, 411.
 89. Goulart, M. O. F.; Sant'Ana, A. E. G.; Luna, R. A.; Cavalcante, S. H.; Carvalho, M. G. de; Braz-Filho, R.; *Quím. Nova*, (1993), **16**, 95.
 90. Carvalho, M. G. de; Braz-Filho, R.; *Quím. Nova*, (1993), **16**, 89.
 91. Militão, J. S. L. T.; Andrade, C. H. S.; Silveira, E. R.; Braz-Filho, R.; *Quím. Nova*, (1993), **16**, 35.
 92. Pessoa, O. D. L.; Lemos, T. L. G.; Silveira, E. R.; Braz-Filho, R.; *Nat. Prod. Letters*, (1993), **2**, 145.
 93. Araujo, F. W. L.; Lemos, T. L. G.; Militão, J. S. L. T.; Braz-Filho, R.; *Quím. Nova*, (1994), **17**, 128.
 94. Ferreira, D. T.; Levorato, A. R.; Faria, T. de J.; Carvalho, M. G. de; Braz-Filho, R.; *Nat. Prod. Letters*, (1994), **3**, no prelo.
 95. Bezerra, M.Z.B.; Campelo, P. A.; Machado, M. I. L.; Matos, F. J. de A.; Braz-Filho, R.; *Quím. Nova*, (1994), **17**, 205.
 96. Matos, M. E. O.; Machado, M. I. L.; Matos, F. J. de A.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.*, (1994), **5**, no prelo.
 97. Bandeira, M. A. M.; Matos, F. J. de A.; Braz-Filho, R.; *Nat. Prod. Letters*, (1994), **3**, 113.
 98. Moreira, I. C.; Sobrinho, D. C.; Carvalho, M. G. de; Braz-Filho, R.; *Phytochemistry*, (1994), **33**, no prelo.
 99. Campos, A. M.; Silveira, E. R.; Braz-Filho, R.; Teixeira, T. C.; *Phytochemistry*, (1994), **33**, no prelo.
 100. Andrade-Neto, M.; Silveira, E. R.; Braz-Filho, R.; Gambardela, M. T. P.; Santos, R. H. A.; *Phytochemistry*, (1994), **35**, 739.
 101. Morais, A. A.; Braz-Filho, R.; Fraiz-Junior, S. V.; *Phytochemistry*, (1989), **28**, 239.
 102. Braz-Filho, R.; Eyton, W. B.; Gottlieb, O. R.; Magalhães, M. T.; *An Acad. brasil. Ciênc.*, (1968), **40**, 23.
 103. Braz-Filho, R.; Eyton, W. B.; Gottlieb, O. R.; Magalhães, M. T.; *An Acad. brasil. Ciênc.*, (1968), **40**, 151.
 104. Braz-Filho, R.; Magalhães, A. F.; Magalhães, E. G.; Gottlieb, O. R.; *An Acad. brasil. Ciênc.*, (1970), **42** (Supl.) 55.
 105. Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Assumpção, R. M. V.; *An Acad. brasil. Ciênc.*, (1970), **42** (Supl.), 111.
 106. Braz-Filho, R.; Magalhães, A. F.; Gottlieb, O. R.; *An Acad. brasil. Ciênc.*, (1970), **42** (Supl.), 139.
 107. Aiba, C. J.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Scattoni, Z. M. G.; *An Acad. brasil. Ciênc.*, (1971), **43**, 127.
 108. Braz-Filho, R.; Magalhães, A. F.; Gottlieb, O. R.; *An Acad. brasil. Ciênc.*, (1971), **43**, 585.
 109. Oliveira, A. B. de; Braz-Filho, R.; Leite, M. F. F.; Gottlieb, O. R.; Shaat, V. T.; *Ciência e Cultura*, (1973), **25**, 563.
 110. Ogawa, M.; Alves, T. T.; Braz-Filho, R.; Rodrigues, A. S.; Maia, E. L.; *Arq. Ciênc. Mar (Fortaleza, Ceará-Brasil)*, (1973), **13**, 83.
 111. Wenkert, E.; Cochran, D. W.; Gottlieb, H. E.; Hageman, E. W.; Braz-Filho, R.; Matos, F. J. de A.; Machado, M. I. L.; *Helv. Chim. Acta*, (1976), **59**, 2437.
 112. Braz-Filho, R.; Mourão, J. C.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S.; *Tetrahedron Lett.*, (1976), 1157.
 113. Aiba, C. J.; Alvarenga, M. A. de; Braz-Filho, R.; Castro, O.; Fernandes, J. B.; Figliuolo, R.; Gottlieb, O. R.; Pagliosa, F. M.; Yoshida, M.; *Quím. Nova*, (1978), **1**, 4.
 114. Alvarenga, M. A. de; Brockson, U.; Gottlieb, O. R.; Yoshida, M.; Braz-Filho, R.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1978), 831.
 115. Braz-Filho, R.; Diaz, P. P. D.; Gottlieb, O. R.; *Ciência e Cultura*, (1980), **Supl.**, 77.
 116. Dantas, T. N. C.; Machado, M. I. L.; Braz-Filho, R.; Craveiro, A. A.; *Rev. Latinoamer. Quím.*, (1984), **15**, 25.
 117. Cruz, L. C. H. da; Rosa, C. A. da R.; Braz-Filho, R.; *Rev. Bras. Med. Vet.*, (1975), **7**, 72.
 118. Antunes, O. A. C.; Barnes, R. A.; Braz-Filho, R.; *Quím. Nova*, (1986), **9**, 12.
 119. Antunes, O. A. C.; Braz-Filho, R.; Silva, J. R. Pereira da; Silva, S. F. G. da; Braga, W. F.; Barnes, R. A.; *Quím. Nova*, (1987), **10**, 8.
 120. Antunes, O. A. C.; Silva, J. R. P. da; Braga, W. F.; Silva, S. F. G. da; Braz-Filho, R.; Barnes, R. A.; *Quím. Nova*, (1987), **10**, 102.
 121. Antunes, O. A. C.; Braz-Filho, R.; Barnes, R. A.; *Quím. Nova*, (1988), **11**, 488.
 122. Barnes, R. A.; Silva, J. R. P. da; Braga, W. F.; Braz-Filho, R.; Antunes, O. A. C.; *Rev. Bras. Farm.*, (1988), **69**, 114.
 123. Barnes, R. A.; Braz-Filho, R.; Antunes, O. A. C.; *Rev. Bras. Farm.*, (1988), **69**, 118.
 124. Barnes, R. A.; Bergster, L.; Braz-Filho, R.; Antunes, O. A. C.; *Rev. Bras. Farm.*, (1988), **69**, 123.
 125. Maia, C. M. B. de F.; Braz-Filho, R.; Emerenciano, V. de P.; *An Acad. brasil. Ciênc.*, (1990), **62**, 119.
 126. Santos, M. L. dos; Magalhães, G. C. de; Carvalho, M. G. de; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.*, (1993) **4**, 158.
 127. Gottlieb, O. R.; Braz-Filho, R.; "Introducción a la Espectrometria de Masa de Sustancias Organicas", OEA, Washington-D.C. (1976).
 128. Gottlieb, O. R.; Braz-Filho, R.; Craveiro, A. A.; Alencar, J. W. de; "Introducción a la Espectrometria de Masa de Sustancias Organicas" (2ª edição), OEA, Washington-D.C. (1983).
 129. Gottlieb, O. R.; Braz-Filho, R.; "Espectrometria de Massa" em "Química Orgânica", Cap. XVII (Campos, M. M., editor), Editora Edgard Blucher - Universidade de São Paulo, São Paulo (1976).
 130. R. Braz-Filho, "Estudo químico da *Apuleia leiocarpa*", tese de doutoramento, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, RJ (1971).
 131. Melchior, H.; "A Engler's Syllabus der Pflanzenfamilien" (12ª edição), vol. 2, Gebrüder Bontraeger, Berlin (1964).